

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain MATHEZ

né le 31 juillet 1931 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19__

DE QUELLE MANIÈRE

FINISSENT LES MALADES

ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

ANNÉE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alain MATHEZ

né le 31 juillet 1931 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le _____ 19__

DE QUELLE MANIÈRE

FINISSENT LES MALADES

ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0025

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lan tueiloul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN	Léon BINET <i>Membre de l'Institut</i>
1 ^{er} ASSESSEUR	{ Jean VERNE Gaston CORDIER
2 ^e ASSESSEUR	

I.- PROFESSEURS

1^o. CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENEGRE (J.)
	Broussais	SOULIE (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	GARCIN (R.)
	Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		LELONG (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		MARIE (J.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		MICHAUX (L.)
Clinique de stomatologie (Pitié)		COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		ROUX (M.)
Clinique toxicologique		LEMAIRE (A.)
Clinique traumatologique		GAULTIER (M.)
Séméiologie médicale		PADOVANI (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		DOMART (A.)
Clinique urologique (Necker)		POILLEUX (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		COUVELAIRE (R.)
		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> ABELANET (R.) BUSSER (F.)	Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) <i>m. conf.</i> NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G.)	Ophthalmologie	{ BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
	{ BAULIEU <i>Et. m. conf.</i> BOURILLON (R.) CARTIER (P.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Biochimie médicale	{ DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	{ PLAS (F.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (CH.) DUBOST (CL.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie chirurgicale	{ GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		{ BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	{ BESANCON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		

Pathologie médicale	{	AUSSANNAIRE (M.)	Physiologie	{	BARRES (G.)
		BOUVIER (J.)			DEJOURS (P.)
	{	BOUVRAIN (Y.)		{	DURAND (J.)
		BRICAIRE (H.)			GIRARD <i>m. conf.</i>
	{	BRISSAUD (H.)		{	HUGELIN (A.)
		BROCARD (H.)			SCHERRER (J.)
	{	BUGE (A.)		{	CHANTEUR (J.)
		CATINAT (J.)			GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
	{	CHRETIEN (J.)		{	<i>pr. s. ch.</i>
		COBLENTZ (B.)			GREMY (F.) <i>m. conf.</i>
	{	CONTAMIN (F.)	Physique médicale	{	MILHAUD (G.)
		COURY (C.)			PELLERIN (P.)
	{	ETIENNE (J.-P.)		{	ROUCAYROL (J.-Cl.)
		FREZAL (J.)			TUBIANA (M.) <i>m. conf.</i>
	{	FRITEL (D.)		{	KREIS (B.)
		HENNEQUET (A.)			MEYER (A.)
	{	HIMBERT (J.)	Pneumo phtisiologie	{	RENAULT (P.)
		HOUSSET (E.)			PICHOT (P.)
	{	LAROCHE (Cl.)		{	DENIKER (P.)
		LESOBRE (R.)			DUCHÉ (D.)
	{	MACREZ (C.)	Psychiatrie	{	FLAVIGNY (H.)
		MOREAU (L.)			LAPRESLE (J.)
	{	NICK (J.)		{	DELBARRE (F.)
		ROYER (P.)			CERNEA (P.)
	{	TOURNEUR (R.)	Psychiatrie infantile	{	CHAPUT (Mme A.) <i>m. c. agr.</i>
		WOLFROMM (R.)			GRELLET (M.)
	{	JOSEPH (R.)		{	CHASSAGNE (P.)
		LAFOURCADE (J.)			LAMOTTE (M.)
	{	LEPERCQ (G.)	Stomatologie	{	MARCHE (J.)
		MANDE (R.)			AUVERT (J.)
	{	MOZZICONACCI (P.)		{	MOULONGUET (A.)
		POLONOVSKI (C.)			QUENU (L.)
	{	ROSSIER (A.)	Thérapeutique	{	
		VIALATTE (J.)			
Pharmacologie	{	BOISSIER (J.)	Urologie	{	
		LECHAT (P.)			

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.)	Clinique oto-rhino- laryngologique	{ OFFRET (G.)
	{ AMFLINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>		
	{ VERNE (J.-M.)		
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	{ LAPLANE (R.)
	{ RAMBERT (P.)		
	{ THIEFFRY (S.)		
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	{ MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>Pr. s. ch.</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>Pr. s. ch.</i>

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	} M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	} Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma femme,

A ma famille,

toute mon affection.

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur M. GAULTIER

Professeur de clinique toxicologique,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse ; avec le
souvenir très reconnaissant de ses conseils
pendant notre Externat.

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL,

*Professeur de clinique des maladies du sang,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Membre de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur,*

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse ;
avec toute notre affection et notre reconnaissance
pour son aide bienveillante.

A Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

avec nos remerciements et l'expression
de notre gratitude pour l'aide précieuse
qu'il nous a apportée à la rédaction de
cette thèse.

A Monsieur le Professeur M. DEROT,

*Professeur de clinique médicosociale du diabète sucré
et des maladies de la nutrition,*

Médecin de l'Hôtel Dieu,

Officier de la Légion d'Honneur,

toute notre gratitude pour ses conseils
au cours de nos différents stages hospitaliers.

A Monsieur le Dr A. ENNUYER

Médecin de la Fondation Curie,

que nous tenons à remercier particulièrement
pour son enseignement dans le domaine si vaste
de la cancérologie.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris,

Messieurs les Professeurs	B. DUPERRAT,
	M. FEVRE,
	J. HAMBURGER,
	J. MARIE,
	P. SOULIE.

Messieurs les Docteurs	A. LAFFITTE,
	L. MICHON,
	M. MORIN,
	A. RAVINA.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux,

A Messieurs les membres de notre Jury de thèse.

DE QUELLE MANIÈRE
FINISSENT LES MALADES
ATTEINTS DE LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

DE QUELLE MANIERE FINISSENT LES MALADES ATTEINTS DE LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

I N T R O D U C T I O N

Si le pronostic fatal des leucémies lymphoïdes chroniques n'a pas été modifié par la thérapeutique, la physionomie clinique et évolutive a bénéficié, ces dernières années, de thérapeutiques variées, permettant de rendre la survie de ces malades plus confortable. La proportion et la qualité des rémissions se sont sensiblement améliorées.

Cependant, ces malades sont menacés, soit de complications sévères, essentiellement infectieuses, pouvant raccourcir l'évolution de la maladie, soit d'une « acutisation ». La fréquence de cette « acutisation » a été discutée depuis quelques années (l'école de J. BERNARD n'ayant jamais observé d'acutisation franche sur 150 cas).

Il semble qu'à côté de la forme classique essentiellement chronique de la maladie, il existe autant de tableaux cliniques d'évolution très variable et souvent déroutante, que l'Ecole lyonnaise range sous le nom de lymphoses.

Suivant le passage dans le sang d'éléments néo-formés, ces auteurs distinguent :

- la leucémie lymphoïde avec modification quantitative et qualitative des GB,
- la lymphose subleucémique,
- la lymphose aleucémique.

Sur le plan évolutif et pronostique, par contre, le Pr. CROIZAT et son Ecole distinguent :

- a) Les formes d'évolution régulièrement chronique s'étageant sur plusieurs années où la thérapeutique se réduit au minimum.

Ce sont celles qui donnent des survies prolongées pouvant dans quelques cas dépasser 10 ans, exceptionnellement 15 ans.

- b) Les formes d'évolution plus sévère et surtout plus rapide. Il s'agit d'indiscutables leucémies à lymphocytes adultes brûlant les étapes.

Ce sont en général des formes avec anémie d'emblée, un pourcentage élevé de GB, et des poussées hémorragiques précoces.

Toutefois, ces classifications, tout en permettant d'isoler certaines formes de pronostic plus sévère que d'autres, ne renseignent que peu sur toutes les complications qui peuvent émailler l'évolution de tels malades.

I - COMPLICATIONS D'ORDRE INFECTIEUX -

Elles sont liées en grande partie au taux très bas des gamma-globulines de ces sujets et à la raréfaction des granulocytes qui sont des éléments de défense.

Il peut s'agir de brochopneumonies d'évolution sévère ; certaines formes sont submergées par un œdème pulmonaire aigu constaté assez souvent à l'autopsie.

Il peut s'agir de pyodermites staphylococciques d'allure traînante et récidivante, et même dans quelques cas de pyélonéphrites et d'infections colibacillaires

On n'oubliera pas les dangers d'une dissémination tuberculeuse sous l'influence d'une corticothérapie prolongée.

II - ACCIDENTS HEMORRAGIQUES -

Ces hémorragies, en rapport avec une thrombo-cytopénie importante (quelquefois inférieure à 50 000) et un abaissement de complexe prothrombinique, peuvent se manifester sous la forme :

- de purpura pétichial et d'ecchymoses,
- de gingivorragie ou d'épistaxis,
- d'hémorragie rétinienne,
- ou même d'hématémèse, d'hématurie.

Quelquefois, l'autopsie fera la preuve d'un purpura viscéral étendu. La valeur pronostique de ces hémorragies extériorisées ou profondes est péjorative : elles majorent l'anémie.

III - PLUSIEURS THEORIES SUR LES CAUSES DE L'ANEMIE ONT ETE DISCUTEES :

1) Anémie par insuffisance médullaire chronique :

Anémie normocytaire sans anisocytose. Le taux des réticulocytes est bas, et dans le myélogramme, les érythroblastes sont rares ou absents, avec envahissement massif par les lymphocytes.

L'action conjuguée de l'envahissement de la moëlle par les lymphocytes, et de l'action des agents antileucémiques est, pour certains, un facteur essentiel de cette insuffisance médullaire.

Cependant, l'existence, dans quelques cas, d'érythroblastopénie chronique prédominante, sans atteinte comparable des lignées granuleuses et plaquettaires, et sans infiltration massive de la moëlle par les lymphocytes, oblige à concevoir d'autres mécanismes.

- 2) Anémie hémolytique franche : avec subictère,
splénomégalie importante,
réaction de Coombs positive.

Sur le mécanisme de cette hémolyse, on a soulevé la question de l'existence d'un facteur hémolytique latent (facteur extra-corpusculaire) et de la diminution de la Beta 1 A globuline.

Dans quelques cas cependant, il s'agit d'anémie hémolytique non franche, avec test de Coombs négatif, et durée de vie des hématies nettement diminuée,

Si la leucémie lymphoïde chronique a une prédisposition particulière pour les accidents hémolytiques aigus, il se peut en outre, que l'hémolyse soit imputable à un accident transfusionnel.

IV - Parmi les accidents évolutifs, il faudra également citer l'ictère grave, avec atrophie jaune aiguë du foie, déterminée généralement par une hépatite virale post-transfusionnelle.

V - Enfin, l'« acutisation » des leucémies lymphoïdes chroniques peut survenir au cours de l'évolution, celle-ci étant plus rare que dans les leucémies myéloïdes.

Les manifestations cliniques sont celles d'une évolution aiguë avec fièvre.

Anémie progressive résistante au traitement.

Hémorragies répétées.

Apparition de lymphodermies ou de lésions nécrotiques de la bouche.

Dans la majorité des cas, on trouve simplement dans le sang périphérique une forte proportion de lymphocytes jeunes.

Les caractères cytologiques sont souvent difficiles à préciser de manière affirmative.

Cependant, dans quelques cas, il s'agit de lymphoblastes indiscutables. Certains cas de lymphoblastose passagère auraient été observés après cortico-thérapie massive (J. BERNARD).

Nous allons essayer, en nous fondant sur 27 observations suivies à la Clinique des Maladies du Sang du Pr. G. MARCHAL, et sur les arguments cliniques, hématologiques et histologiques, de préciser quelle a été la cause exacte du décès, la fréquence de chacune des complications, et surtout la fréquence de l'« acutisation » des leucémies lymphoïdes chroniques.

OBSERVATIONS

Observation 1 - Mme VAU ... Germaine (née en 1900)

- Durée : 8 mois

Maladie découverte en Septembre 1957.

Asthénie depuis 1955.

Polyadénopathie.

Hépatosplénomégalie.

Hémogramme : 1 950 000 GR

260 000 plaquettes

270 000 GB, dont 1 % de monocytes et 96 % de grands lymphocytes.

Myélogramme : Presque uniquement grands lymphocytes.

Importante hypogammaglobulinémie.

L'évolution est assez rapide : sous l'influence du traitement, une rémission est obtenue avec chute de la leucocytose vers 10 000.

La formule montre, dès Novembre 1957, 27 % de monocytes. Cependant, l'état reste stationnaire jusqu'en mars 1958.

A cette date, la malade est réhospitalisée à l'occasion d'un épisode fébrile à 38 ° avec asthénie, nausée, vomissement, anorexie.

Elle reste toujours hypogamma-globulinémique et l'hémogramme montre :

- GR 4 192 000
- Plaquettes : 180 000
- GB : 9 000, dont 14 % de polynucléaires, 28 % de monocytes, 11 % de lymphocytes et 45 % de lymphocytes jeunes.

Très rapidement, l'état s'aggrave et tourne à l'ictère grave, puis en quelques jours le foie diminue de volume et les épreuves hépatiques s'effondrent ; l'ictère s'accroît, des troubles neurologiques et psychiques apparaissent et la malade meurt le 2 Avril 1958.

Autopsie : Athrophie jaune du foie, avec teinte ictérique de tous les organes.

Poumons très congestifs, saignant à la coupe.

Obs. 1 -Examen histologique :

FOIE : Très importantes lésions dégénératives des cellules hépatiques avec nécrose, plages hémorragiques et dégénérescence graisseuse.

Nombreux thrombi biliaires et néocanalicules.

Infiltration lymphocytaire au niveau du foie, de la rate, de la moëlle vertébrale, des reins, des surrénales, du pancréas et de la vésicule biliaire.

POUMONS : purement congestifs.

Ces amas lymphocytaires sont faits d'une majorité de cellules mûres et d'un petit nombre de lymphocytes jeunes et de lymphoblastes. Les organes où les cellules jeunes sont les plus nombreuses sont : le foie (3/4 de lymphocytes à noyaux clairs et nucléolés qui sont au moins des lymphocytes jeunes),

la rate (1/3 de lymphocytes jeunes et 1/3 de lymphoblastes indiscutables)

la moëlle osseuse (1/5 des cellules lymphocytaires sont des cellules blastiques).

Il n'y en a pas ou peu dans les reins, les surrénales, les poumons, la vésicule et le pancréas.

En résumé, cette observation concerne une leucose lymphoïde typique, qui présentait certes une monocytose relativement élevée et une forte proportion de formes jeunes ou blastiques, mais aussi une hypogamma-globulinémie, qui paraissent susceptibles d'expliquer l'évolution grave d'une hépatite intercurrente, survenue au cours d'une poussée subaiguë fortement leucoblastique.

o

o o

Observation 2 - M. BRO ... Eugène (Né en 1894)

- Durée : 26 mois

Début apparent en Janvier 1956. Altération de l'état général ; polyadénopathies et hépatosplénomégalie discrète.

Hémogramme : 3 500 000 GR

258 400 GB

212 000 plaquettes.

Formule leucocytaire : 3,5 % polynucléaires

1 % monocytes

0,5 % lymphocytes vrais

95 % mononucléaires (dont certains jeunes).

...

Observation 3 - M. FEN ... Henri (né en 1886)

- Durée : 8 mois

Depuis 1956, asthénie, pâleur, amaigrissement.

Mars 1957 : polyadénopathie avec hépatosplénomégalie.

Hémogramme : 3 900 000 GR

600 000 GB avec 97 % de mononucléaires, qui ne sont ni des lymphocytes typiques ni des monocytes typiques.

Myélogramme : 91 % de ces mêmes mononucléaires.

Sous l'influence du traitement (CB 1348, puis prednisone et radiothérapie ganglionnaire),
amélioration qui se maintient jusqu'en septembre 1957, avec 4 000 000 GR,

107 000 GB dont 96 % de mononucléaires.

Puis, bronchite traînante sans retentissement sur l'état hématologique, sans apparition d'aucune cellule jeune.

En octobre 1957, décès causé par une bronchite, compliquée d'œdème pulmonaire.

Autopsie : Oedème des deux poumons.

Le reste de l'examen nécropsique ne montre rien d'anormal, sauf de petits ganglions profonds.

Examen histologique :

Les ganglions, la rate, le foie, le sternum, sont infiltrés uniquement par des lymphocytes.

En résumé, il s'agit d'une leucémie lymphoïde chronique typique.

Le décès du malade est dû à un œdème pulmonaire survenu dans l'aggravation d'une bronchite intercurrente.

Pas de poussée leucoblastique.

o

o o

...

Observation 4 - Mme CHA ... Marie (née en 1896)

- Durée : 3 ans

Début apparent en 1956. Angine. Purpura.

Hémogramme : 4 500 000 GR

21 500 GB avec 84 % de mononucléaires dont certains sont jeunes.

Avant son hospitalisation, traitement irrationnel : prednisone et myleran, pas de CB 1348.

En Juin 1959, une poussée évolutive, qui dure depuis le mois de Janvier, nécessite l'hospitalisation.

Quelques adénopathies. Foie et rate normaux.

Hémogramme : 2 200 000 GR

15 000 GB dont 92 % de lymphocytes jeunes et 4 % de leucoblastes.

85 000 plaquettes.

Myélogramme : 80 % de lymphocytes jeunes

7 % de leucoblastes.

Apparition d'un muguet buccal, d'un foyer de pneumopathie et d'un ictère post-transfusionnel où la note hémolytique est discrète mais certaine.

Il s'agit donc d'une forme anémique, prédisposée aux infections.

Malgré le traitement, malgré la disparition du foyer pulmonaire, du muguet et de l'ictère, persistance d'une anémie à 2 000 000 GR

90 000 GB

et forte proportion de lymphocytes, jeunes à 99 %.

Le 10 Juin 1959, décès dans un syndrome de diarrhée fébrile à 40°, (en rapport vraisemblablement avec les adénopathies abdominales trouvées à l'autopsie) et un collapsus cardio-vasculaire.

Autopsie : Base pulmonaire gauche congestive, foie peu congestif.

Rate normale, de même que l'estomac et l'intestin.

Très grosses adénopathies mésentériques.

Reins parsemés de quelques petites zones hémorragiques superficielles.

Examen histologique :

Infiltration lymphocytaire du foie, de la rate, des ganglions, de la moëlle costale dans les surrénales, dans les reins. Partout, ces infiltrats sont composés d'une majorité d'éléments à noyau

...

Obs. 4 -

très dense ayant l'aspect de lymphocytes mûrs, et de très rares éléments plus gros avec un noyau clair.

En conclusion, leucémie lymphoïde chronique ayant évolué 3 ans 1/2. La malade est décédée d'un collapsus à l'occasion d'une poussée évolutive avec infection intercurrente.

L'évolution clinique plaide en faveur d'une forme subaiguë, mais les examens pratiqués sur les pièces d'autopsie n'ont pu mettre en évidence de leucoblaste caractéristique.

o
o o

Observation 5 - M. DES ... François (né en 1896)

- Durée : 12 mois

Début difficile à fixer. En Avril 1958, céphalée, asthénie, anorexie et diarrhée.

Hémogramme : 4 200 000 GR

4 900 GB, dont 21 % de polynucléaires, 45 % de lymphocytes et 34 % de mononucléaires.

Au début de 1959, le malade est nettement anémique.

Myélogramme : 35 % d'érythroblastes

54 % de mononucléaires (35 % de monocytes, 18 % de lymphocytes)

1 % de cellules blastiques.

Sous traitement, l'état clinique et hématologique s'améliore. Puis, en Mars 1959, une poussée évolutive s'amorce.

Cliniquement : polymicro adénopathie, splénomégalie, douleurs des membres, fièvre.

Hémogramme : 2 900 000 GR

80 000 plaquettes

6 000 GB, dont 18 % de petits lymphocytes, 41 % de grands lymphocytes et 34 % de monocytes (proportions analogues dans la moëlle et pas de cellules blastiques).

Malgré le traitement, l'état s'aggrave : fièvre à 40 °

Purpura

Eruption érythémateuse et papuleuse d'abord thoracique,
puis généralisée. Cortancyl : 150 mg pendant 15 jours, transfusion.

...

Obs. 5 -

Pas de modification de l'état hématologique.

Le malade meurt au mois d'avril 1959.

Autopsie : Taches de purpura viscéral

Poumon droit congestif

Infarctus pulmonaire à gauche

Polyadénopathies

Enorme rate et très gros foie, tous deux infiltrés de nodules blanchâtres.

Examens histologiques :

Le foie, la rate, les ganglions, les reins, la moëlle osseuse, sont le siège d'infiltrats lymphocytaires disséminés. Mis à part le ganglion où l'on voit d'assez nombreuses grandes cellules à noyau clair, certaines en mitoses, nucléolées, qu'on peut considérer comme des lymphoblastes, tous les autres infiltrats sont faits de lymphocytes adultes et l'on ne retrouve aucune forme jeune ni lymphoblastes.

Il s'agit donc d'une leucose lymphomonocytaire, décédée à l'occasion d'une poussée aiguë évolutive. Celle-ci était marquée par un purpura thrombopénique, une forte fièvre, des lymphodermies, et un infarctus pulmonaire, et constituait peut-être le début d'une poussée blastique sans qu'on puisse l'affirmer autrement que par l'examen ganglionnaire post-mortem.

o

o o

Observation 6 - Mme DUM ... Eugénie (née en 1878)

- Durée : 7 ans

Premiers documents hématologiques en Janvier 1959. Mais, la malade avait été hospitalisée antérieurement trois fois, et le diagnostic de leucémie lymphatique posé en présence d'adénopathies cervicales avec splénomégalie et amaigrissement. Chaque hospitalisation était motivée par une poussée, jugulée par la radiothérapie.

En 1959, la malade se plaignait de crises douloureuses épigastriques. Polyadénopathies, splénomégalie et ecchymoses.

Hémogramme : 3 128 000 GR

400 000 plaquettes

...

302 000 GB dont 2 % de polynucléaires neutrophiles.
12 % de monocytes
85 % de grands lymphocytes
1 % de petits lymphocytes.

Myélogramme : 77 % grands lymphocytes
5 % monocytes
Toutes les cellules sont adultes.

Après traitement au CB 1348, la poussée est jugulée complètement en Janvier 1960.

Nouvelle poussée, en Mai 1960, accompagnée d'un abcès de la fesse, dont la guérison par incision et antibiotiques est rapide.

Hémogramme : 3 900 000 GR
60 000 plaquettes
70 000 GB, dont 70 % de grands lymphocytes
22 % de monocytes

Myélogramme : 90 % de grands lymphocytes.

En Juin 1960, alors que l'état hématologique ne s'est pas modifié, s'installe un coma progressif avec ascite et ictère qui emporte la malade.

Autopsie : Enorme rate
Nombreuses adénopathies
Issue de pus à la coupe du poumon gauche.

Examen histologique :

Le foie, la rate, les reins, la moëlle osseuse, les ganglions, présentent des infiltrats lymphoïdes qui, tous, sont faits d'une grande majorité de lymphocytes adultes, de quelques lymphocytes clairs. Très rares sont les lymphoblastes : quelques blastes dans une seule des deux adénopathies prélevées.

On peut donc admettre avec vraisemblance que cette leucémie lymphoïde chronique typique, qui a évolué pendant 7 ans, est décédée de complications infectieuses (abcès de la fesse, infection pulmonaire) ayant pu entraîner une défaillance polyviscérale chez cette femme de 83 ans cachectisée.

En tout cas, pas de poussée lymphoblastique:

o

o o

Observation 7 - Mme MOR ... Odette (née en 1909)

- Durée : 10 ans 2 mois

Découverte de la maladie en Septembre 1949, dans le service du Pr. Chevallier.

La malade n'est revue que huit ans plus tard, à l'occasion d'adénites fistulisées tuberculeuses.

Hémogramme : 4 350 000 GR

29 000 GB, dont 8,5 % neutrophiles, et
0,5 % éosinophiles
2 % monocytes
89 % lymphocytes.

Un traitement mixte (Isomazide et CB 1348) obtient une amélioration. Malgré l'apparition, dès Janvier 1958, d'une monocytose à 46 %, qui va régresser et s'accompagner d'une relative résistance au traitement, l'état clinique et hématologique reste stationnaire, puis s'améliore en Novembre 1958 et se maintient ainsi pendant une année sans traitement.

En Octobre 1959, la malade est réhospitalisée dans un tableau de coma vigil avec raideur méningée, hémiplégie droite. D'autres signes hémorragiques sont retrouvés : ecchymoses multiples et plusieurs hématémèses.

Hémogramme : Thrombopénie à 40 000

Anémie à 2 000 000 GR

15 000 GB dont 99 % grands lymphocytes
1 % polynucléaires.

Myélogramme : 34 % cellules de la série granulocytaire

32 % mononucléaires (30 % grands lymphocytes)
4 % leucoblastes
20 % érythroblastes.

Les épreuves biologiques de l'hémostase montrent les perturbations habituelles des grandes thrombopénies.

Le décès survient au bout d'un mois (16 Novembre 1959), en raison des complications de ce coma et de la multiplication des hémorragies, l'état hématologique ne s'étant pas modifié.

Autopsie : Épanchement pleural bilatéral et épanchement péricardique, séro-hémorragique.

Poumons indemnes

Gros foie

Grosse rate

Quelques adénopathies abdominales.

Obs. 7 -

Hémorragie sous durale étendue à toute la région hémisphérique droite et granulations riziformes disséminées sous la pie-mère.

Examen histologique :

D'une part, un ganglion est le siège de vastes plages de nécrose caséuse typique avec quelques cellules géantes de Langhans.

D'autre part, la moëlle osseuse, le cœur, l'aorte, le foie, les ganglions, les poumons, la rate, les reins, l'encéphale, les surrénales sont infiltrés de cellules lymphocytaires qui sont pour la plupart adultes.

Cependant, on trouve quelques lymphoblastes dans la moëlle osseuse, le foie, la rate, mais les cellules mûres y prédominent très largement.

Elles sont de même adultes dans le myocarde, l'aorte, les poumons, les reins, l'encéphale, les surrénales.

Mais, une proportion élevée de lymphocytes jeunes avec d'assez nombreux lymphoblastes est retrouvée dans deux fragments ganglionnaires.

Cette leucémie lymphoïde chronique a donc été interrompue par des hémorragies dramatiques : méningées et digestives, en rapport avec une thrombopénie.

La leucoblastose n'a été retrouvée que partiellement dans les examens nécropsiques.

Parmi les arguments qui plaident en faveur d'une acutisation, il y a l'effondrement des plaquettes.

La mort est due également à la concomitance d'une tuberculose ganglionnaire et méningée vraisemblable.

o

o o

Observation 8 - M. VOL ... Léon (né en 1889)

- Durée : 14 mois

La leucose est découverte en Novembre 1958, devant une micropolyadénopathie. Douleurs osseuses intenses ; anémie.

Hémogramme : 3 000 000 GR

...

Obs. 8 -

350 000 plaquettes
 95 000 GB, dont 8 % polynucléaires
 10 % monocytes
 82 % grands lymphocytes

A la ponction ganglionnaire, il y a : 81 % lymphocytes
 1,5 % monocytes adultes
 8 % lymphocytes jeunes
 6,5 % lymphoblastes

Myélogramme : 77,2 % grands lymphocytes
 3,8 % monocytes
 4,6 % leucoblastes.

Rémission partielle en Janvier 1959 par le CB 1348. En Juin 1959, récédive.

Il n'y a pas de cellules jeunes dans le sang et seulement 1 % de leucoblastes dans la moëlle.

L'état se maintient jusqu'en Novembre, où les douleurs osseuses et lombaires reprennent, s'accompagnant d'un état subocclusif.

Les explorations radiologiques (colon, arbre urinaire, squelette) sont normales ; et sous l'influence de la radiothérapie, l'état clinique s'améliore, mais les hémogrammes s'altèrent progressivement sous forme d'une thrombopénie et d'une anémie, qui, le 27 Janvier 1960, atteignent :

80.000 plaquettes et
 2 900 000 GR
 90 000 GB, dont 2 % petits lymphocytes
 78 % grands lymphocytes
 11 % monocytes.

Toutes les cellules sont mûres.

Brusquement, le malade meurt le 2 Février 1960, sans cause apparente.

L'autopsie n'a pu être pratiquée. Il semble que ce décès brusque d'une leucémie lymphoïde à tendance évolutive cliniquement subaiguë ne puisse être attribué avec vraisemblance à une poussée leucoblastique.

Observation 9 - Mme MAR ... Henriette (née en 1917)

- Durée : 9 ans

Il s'agit d'une cryptoleucose lymphoïde, dont le diagnostic a été posé en 1950 grâce à la biopsie d'adénopathies cervicales.

Adénopathies disséminées avec bon état général.

Pas de splénomégalie, avec leucogramme normal.

L'évolution s'étale sur 9 années et comporte cinq poussées successives (Janvier 1955, Octobre 1955, Mai 1958, Septembre 1958, Janvier 1959).

Ces poussées étant essentiellement marquées par une intumescence des ganglions, puis en fin d'évolution par une aggravation de l'état général, avec fièvre, asthénie, anémie, ascite.

Pendant tout ce temps, les hémogrammes restent normaux : ni anémie, ni thrombopénie, leucocytose variant entre 5 et 15 000 et formule normale. Les myélogrammes ont toujours été normaux.

La dernière poussée, en Janvier 1959, est faite d'une altération importante de l'état général, sans modification des ganglions ni de la rate, avec état fébrile, asthénie, anémie à 1 500 000 GR. Muguet buccal; bronchite. Très importantes variations glycémiques (Diabète stéroïde). Traitement de corticoïdes pendant 2 mois (Doses quotidiennes : 500 et 700 mg).

Mort dans un état cachectique et fébrile.

Les examens hématologiques, mise à part l'anémie, sont restés normaux.

Autopsie : L'étage sus-diaphragmatique est normal, sauf ce qui semble être une localisation cardiaque (cloison interauriculaire) et un petit épanchement péricardique.

Dans l'abdomen, on trouve des adénopathies dans les mésos, une localisation sigmoïdienne, mais sans occlusion.

Gros foie et grosse rate.

Enorme masse ganglionnaire aortique étendue du diaphragme au pelvis et pesant environ 500 grammes.

Examens histologiques :

Ils révèlent une dissémination tuberculeuse avec des plages de dégénérescence caséuse au niveau des ganglions, des poumons, des surrénales, de la moëlle osseuse, de la rate.

Les infiltrats lymphocytaires comportent une majorité de lymphocytes jeunes au niveau de la surrénale, de la rate et de la moëlle osseuse et un nombre important de cellules blastiques ; par contre il s'agit de lymphocytes adultes au niveau des ganglions et des poumons.

...

Obs. 9 -

En résumé, il faut incriminer deux facteurs dans le déterminisme de la mort de cette crypto-leucose qui a duré 9 ans : d'une part une dissémination tuberculeuse favorisée par la corticothérapie, et d'autre part une poussée leucoblastique que l'histologie des fragments nécropsiques permet d'affirmer avec vraisemblance.

o
o o

Observation 10 - M. GUI ... François (né en 1892)

Splénomégalie dès 1956.

Hémogramme : 3 800 000 GR

40 000 GB, dont 10 % monocytes

67 % grands lymphocytes

13 % petits lymphocytes.

Myélogramme : 45 % grands lymphocytes

1 % petits lymphocytes

3 % monocytes

3,8 % leucoblastes

Splénogramme : Réaction lymphomonocytaire uniforme avec éléments jeunes monoblastiques.

Sous l'influence des traitements (transfusions, radiothérapie, CB 1348, rémission partielle jusqu'en Novembre 1960, interrompue par un infarctus splénique (guéri sans intervention), par un ictère viral transfusionnel et surtout par une tendance monocyttaire croissante (qui atteint 62 % en Mai 1960, mais se réduit à 25 % en Novembre 1960).

Brusquement, en Décembre 1960, la survenue brutale d'un ictère avec un purpura et une énorme augmentation de la rate emportent le malade dans une atteinte profonde de l'état général.

Hémogramme : 2 500 000 GR

45 000 plaquettes

12 200 GB, dont 4 % de petits lymphocytes

43 % de grands lymphocytes

28 % de monocytes.

Pas de cellules blastiques.

...

Obs. 10 -Autopsie : Epanchement péritonéal citrin

Purpura viscéral sur le péritoine,
le mésocolon
le mésentère

Enorme rate congestive de 3 500 grammes.

Foie de volume normal.

Pas d'adénopathies abdominales, ni thoraciques.

Poumons noirâtres très congestifs.

Examens histologiques :

Ils confirment la congestion splénique et montrent l'infiltration lymphocytaire de la rate, du foie et des ganglions. Seuls les infiltrats hépatiques comportent une forte proportion de lymphocytes jeunes et quelques lymphoblastes.

Ailleurs, les cellules sont pratiquement toutes mûres.

Enfin, la rate est le siège d'un gros infarctus ancien et d'importants dépôts ferriques.

La cause du décès de cette leucose lymphomonocytaire est due à un syndrome hémorragique en rapport avec une forte thrombopénie. Pas d'acutisation évidente.

o

o o

Observation 11 - Mme ZWO ... Louise (née en 1880)

En Octobre 1958, anémie, adénopathies disséminées, splénomégalie et fréquentes ecchymoses.

Hémogramme : 1 600 000 GR

120 000 plaquettes

360 000 GB, dont 9 % petits lymphocytes

75 % grands lymphocytes

11 % monocytes

1 % leucoblastes.

Myélogramme : 2 % cellules granulocytaires

86 % grands lymphocytes

5,2 % leucoblastes.

Obs. 11 -

Le traitement (CB 1348) jule partiellement l'évolution, car persistent une anémie à 2 800 000 GR, l'inversion de la formule sanguine (92 % de cellules mononucléées) et la leucoblastose médullaire modérée à 6 %.

Une nouvelle poussée survient en Janvier 1959 : fortement anémique (1 300 000), peu thrombopénique (180 000 plaquettes), sans leucoblastes sanguins (mais 60 % de leucoblastes sur le myélogramme).

Améliorations et rechutes se succèdent jusqu'en Mars 1959, où la survenue d'un diabète stéroïdien s'accompagnant de purpura, de fièvre à 40° et d'un foyer de râles crépitants à la base droite emportent la malade, le 13 décembre 1959. Traitement de corticoïdes : 50 mg pendant 20 jours.

Le dernier hémogramme montrait :

4 000 000 GR

145 000 plaquettes

100 000 GB (60 000 une semaine plus tôt) dont 4 % petits lymphocytes

87 % grands lymphocytes

4 % monocytes

2 % leucoblastes

(6 % la semaine précédente).

Autopsie : Poumon droit congestif, sans pus ni œdème.

Dans l'abdomen, foie et rate hypertrophiés. Grosses adénopathies lombo-aortiques.

Examens histologiques :

Foie, rate, pancréas, ganglions, moëlle sternale, reins, myocarde, poumons et surrénales sont le siège d'infiltrats lymphoïdes disséminés ne comportant que quelques lymphoblastes.

L'allure subaiguë de cette leucose lymphoïde s'est accentuée par bonds successifs. La faible proportion des lymphoblastes dans le sang n'a été qu'un reflet insuffisant de leur pullulation mise en évidence par le dernier myélogramme (60 %).

La mort a été hâtée par une congestion pulmonaire.

o

o

o

...

Observation 12 - Mme SAR ... Emilienne (née en 1910)

- Durée : 2 ans

Janvier 1958 : Asthénie. Polyadénopathies, sans splénomégalie.

Hémogramme : 3 600 000 GR

160 000 plaquettes

26 000 GB, dont 72 % de grands lymphocytes

13 % petits lymphocytes

30 % monocytes

1,6 % leucoblastes.

L'évolution dure près de deux ans, entrecoupée de quelques poussées évolutives et de rémissions thérapeutiques.

Il est à noter que les GR resteront vers 4 000 000 tout le long de cette évolution, de même que les plaquettes vers 100 000, qu'il n'apparaît pas de franche poussée leucoblastique, mais une tendance monocyttaire croissante, qui a son maximum en Mai (58 %) et Octobre 1959 (49 %), puis décroît (3 % en Décembre 1959).

Quelques complications dues à la corticothérapie surviennent : diabète, infections (muguet, foyer pulmonaire, furoncles), dont on vient à bout grâce aux antibiotiques.

Poussée régressive d'exophtalmie, enfin leucémides de la face, des membres, de l'abdomen, qui sont histologiquement lymphocytaires adultes.

L'état s'aggrave en Décembre 1959 : asthénie très marquée, purpura généralisé, fièvre à 40°, leucémides surinfectées.

Hémogramme : 2 600 000 GR

55 000 plaquettes

61 000 GB, dont 3 % monocytes

14 % petits lymphocytes

82 % grands lymphocytes.

Myélogramme : Légèrement blastique (7 % blastes

80 % grands lymphocytes dont certains jeunes)

La malade meurt peu après.

Autopsie : Cœur, péricarde, poumons, plèvres, normaux.

Adénopathies médiastinales.

Gros foie et grosse rate

Obs. 12 -

Pas d'hémorragies muqueuses.

Le système nerveux central est normal.

Examen histologique :

Les ganglions, la moëlle vertébrale, la rate, le foie, les poumons, les reins, sont le siège d'une infiltration lymphoïde disséminée faite de cellules lymphocytaires, sans éléments lymphoblastiques.

En résumé, c'est l'observation d'une leucose lymphomonocytaire à tendance subaiguë, sur le plan clinique.

Les leucémies surinfectées, l'anémie et la mauvaise tolérance de la corticothérapie ont précipité l'issue fatale, sans lymphoblastose importante.

o

o o

Observation 13 - M. RAG ... Fernand (né en 1891)

- Durée : 2 ans

En 1953, après une coqueluche, découverte d'anomalies de la formule sanguine et d'une grosse rate.

Biopsie ganglionnaire. Radiothérapie, puis corticothérapie.

Mais les documents détaillés manquent sur cette époque.

C'est en 1957 seulement que l'on retrouve le malade avec des examens faisant foi d'une leucose lymphoïde à tendance monocytaire.

Hémogramme : 3 760 000 GR

240 000 plaquettes

22 000 GB, dont 24 % monocytes

68 % lymphocytes, dont 66 % sont de grande taille avec un cytoplasme clair, abondant, plus ou moins irrégulier et un noyau déformé et jeune.

Myélogramme : Riche : 2 % monocytes

45 % lymphocytes, ayant les mêmes atypies que dans le sang.

Obs. 13 -

Splénogramme : Aspect uniforme, très riche et jeune de l'étalement, qui donnait l'impression d'une transformation aiguë d'une leucose à monocytes.

Puis, pendant deux ans, sous l'influence de la radiothérapie, du CB 1348, de la deltacortisone, diverses poussées avec anémie et leucocytose sont successivement jugulées sans grande variation de la formule.

Mais le sang devient de plus en plus monocyttaire et se maintient vers 60 % à partir du début de 1958, et des éléments jeunes (5 à 10 %) apparaissent dès le mois de Mars 1958.

Les hématies se maintiennent au-dessus de 3 500 000 et les plaquettes au-dessus de 80 000 presque jusqu'à la fin.

Quelques complications infectieuses sans doute favorisées par le faible taux des polynucléaires (moins de 10%) et par une hypogamaglobulinémie de plus en plus marquée, une phlébite de la jambe gauche, une éruption purpurique émaillent encore cette évolution. En Janvier 1959, l'état s'aggrave : fièvre à 39°, altération de l'état général, splénomégalie, s'accompagnent d'une anémie à 2 500 000 GR et d'une poussée de leucocytose à 536 000 avec la formule suivante :

2 % polyneutrophiles
 2 % petits lymphocytes
 5 % grands lymphocytes
 30 % monocytes adultes
 60 % monocytes jeunes

Thrombopénie à 75 000.

Cette poussée aiguë semblait s'améliorer sous l'influence de la delta-cortisone lorsqu'un infarctus splénique (violente spléналgie et hypertrophie de la rate) emporte le malade.

Autopsie : Gros infarctus dans une rate très congestive, pesant 3 700 grammes.

Quelques adénopathies.
 Hypertrophie hépatique.

Examens histologiques :

La rate, le foie, la moëlle vertébrale, les reins, le cerveau sont le siège d'infiltrats lymphoïdes : les cellules sont adultes en majorité dans la rate, le foie, la moëlle vertébrale (on y trouve cependant quelques lymphoblastes), et sont pour la plupart jeunes avec une notable proportion de lymphoblastes (10 % environ) dans les deux reins et le cerveau.

Obs. 13 -

Il s'agit donc d'une leucose lympho et surtout monocyttaire.

Le décès, survenu au cours d'une poussée leucoblastique que le traitement semblait améliorer, est dû à un infarctus massif de la rate.

o
o o

Observation 14 - M. PIN ... Bernard (né en 1900)

- Durée : 3 ans

En Avril 1956, asthénie sans modifications cliniques notables des organes hématopoïétiques.

Hémogramme : 1 940 000 GR

190 000 plaquettes

70 000 GB, dont 2 % de neutrophiles

1 % de monocytes

97 % de lymphocytes.

Il n'a pas été fait de myélogramme à cette époque.

L'évolution dure trois ans, et sous l'influence du CB 1348 et de la deltacortisone, l'état général se maintient, de petites adénopathies secondairement apparues regressent partiellement et l'état hématologique ne se modifie guère : les GR restent toujours au-dessus de 3 500 000, les plaquettes au-dessus de 200 000 et les GB vers 20 ou 30 000 sans variations de la formule (sauf deux poussées monocytaires vers 30 %, mais très transitoires).

Myélogramme (Mars 1959) : 89,6 % des cellules appartiennent aux séries mononucléées :

85,2 % grands lymphocytes

4,4 % monocytes.

Pas de cellules blastiques.

Une quinzaine de jours après ce myélogramme surviennent deux épisodes grippaux successifs, vite jugulés ; puis une intolérance à la prednisone, enfin deux poussées de diarrhée fébrile, dont la dernière s'accompagne d'une altération importante de l'état général.

Mort : 14 Avril 1959, sans qu'aucune modification sensible des hémogrammes ait été notée.

L'autopsie n'a pu être faite.

...

Obs. 14 -

Nous ne pouvons invoquer que des infections de l'appareil respiratoire et de l'intestin dans la terminaison de cette leucémie lymphoïde chronique, qui n'a très probablement pas présenté de poussée aiguë lymphoblastique.

o
o o

Observation 15 - M. PEN ... Jean (né en 1902)

- Durée : 2 ans

En 1956, découverte d'une polyglobulie à 7 350 000, sans doute secondaire à une sclérose pulmonaire dépistée à l'âge de 15 ans. Leucocytose à 27 200 avec formule lympho-monocytaire (33 % grands lymphocytes et 41 % monocytes) sans hyperplaquetose (220 000 plaquettes).

Myélogramme (16 avril 1956) : 7 % monocytes

2,5 % lymphocytes

les éléments rouges constituant 48,5 % des cellules de cette moëlle.

Cependant, au cours de l'évolution qui dure trois ans, le diagnostic de leucémie lymphoïde avec polyglobulie s'affirme :

Apparition d'adénopathies, formule sanguine lymphomonocytaire mais de plus en plus lymphocytaire (83 % grands lymphocytes lors des poussées et 25 % lors des rémissions).

Myélogramme du 12 Octobre 1958 : Elévation jusqu'à 42 % du taux des grands lymphocytes.

La série rouge est toujours forte : 22,6 %.

La série granulocytaire est à 27,8 %.

Il n'y a pas de blastes, et l'on compte 43 mégacaryocytes sur la lame.

Pendant toute cette période, où l'évolution reste très chronique, et où le malade reçoit de la cyclothérapie, puis du CB 1348, l'état général reste bon, les organes hématopoïétiques (rate, ganglions et foie) subissent quelques poussées jugulées par le traitement.

Une seule complication est notée : une ostéoporose douloureuse de l'épaule droite, en rapport avec la corticothérapie.

Les globules rouges restent au-dessus de 4 500 000 et la leucocytose se maintient au-dessous de 15 000.

...

Obs. 15 -

Ce n'est qu'à la fin de 1958 que l'élévation de la leucocytose à 40 000 avec 62 % de grands lymphocytes nécessite une reprise du traitement CB 1348 : 5 comprimés par jour pendant deux mois, puis 6 comprimés par jour pendant un mois.

Très brutalement, en Janvier 1959, alors que l'état semblait s'améliorer, une grave infection pulmonaire avec fièvre à 40° et rapide augmentation de volume de la rate entraîne la mort en cinq jours.

Les derniers examens hématologiques, pratiqués la veille du décès, montrent : une anémie considérable à 936 000 (4 512 000 trois semaines plus tôt), une leucocytose inchangée à 250 000 GB, dont : 90 % lymphocytes

6 % monocytes

11 % leucoblastes.

Pas de thrombopénie (200 000 plaquettes).

Myélogramme : pauvre.

Aucun mégacaryocyte sur toute la lame.

Série granulocytaire à 6 %.

Série rouge nulle. Aspect lymphoïde avec 65,2 % grands lymphocytes

15,6 % monocytes

9,2 % leucoblastes.

L'autopsie n'a pas pu être pratiquée.

En résumé, leucémie lymphoïde chronique, dont la particularité a été d'apparaître après une polyglobulie, conséquence probable d'une sclérose pulmonaire.

Le décès résulte d'une infection broncho-pulmonaire et d'une anémie suraiguë.

o

o o

Observation 16 - M. MOU ... Gaston (né en 1891)

Cette leucose lymphoïde, dont l'évolution durera moins d'un an, apparaît en 1957 : elle s'extériorise par des adénopathies disséminées et une splénomégalie.

Hémogramme (en Décembre 1957) : 4 024 000 GR

257 000 plaquettes

...

Obs. 16 -

84 400 GB, dont 6 % monocytes
93 % grands lymphocytes.

Myélogramme : 83,8 % grands lymphocytes
1 % leucoblastes.

Dès la fin de 1957, le traitement au CB 1348 n'obtient pas de résultat valable. L'adjonction de deltacortisone, puis de radio-thérapie entraîne une amélioration certaine.

Mais bientôt apparaissent une anémie et une thrombopénie tenaces qui, dès Juillet 1957, s'accompagnent d'une leucoblastose à 13 % dans le sang et à 18,5 % dans la moëlle, le reste des éléments étant constitué en majeure partie de lymphocytes qui sont très jeunes à la limite des lymphoblastes.

Malgré la corticothérapie, cet aspect jeune se maintient et en Août 1958, apparaissent des lésions nécrotiques de la bouche et des joues, puis une staphylococcie maligne de la face, sans staphylococcémie, qui emporte le malade le 4 Septembre 1958.

Il faut noter que l'on ne possède pas d'analyse électrophorétique des protéiques sériques à cette date ; mais la neutropénie à 3 % peut suffire avec la corticothérapie à expliquer ces complications infectieuses.

L'autopsie n'a pu être faite.

Par conséquent, on peut conclure que cette leucémie lymphoïde dont la nature évolutive s'est rapidement manifestée, a fait une poussée leucoblastique terminale, et que la mort a été hâtée par un furoncle malin de la face.

o

o o

Observation 17 - M. AUG ... Léon (né en 1884)

- Durée : 14 mois

Il s'agit d'un homme de 74 ans, aux artères scléreuses, au cœur étalé et globuleux avec une aorte élargie, déroulée et opaque.

Hémogramme systématique en Décembre 1957 : 3 470 000 GR
170 000 plaquettes
112 000 GB

...

Obs. 17 -

97 % lymphocytes (dont beaucoup sont notés comme étant lymphoblastiques).

Splénomégalie.

Polyadénopathies superficielles.

Mais l'état général est bon.

Myélogramme : 60 % lymphocytes
20,6 % monocytes
1 % leucoblastes.

Splénogramme : Uniformément lymphocytaire avec éléments jeunes :
8,5 % petits lymphocytes
68,5 % grands lymphocytes
10 % lymphocytes jeunes
13 % lymphoblastes.

Le malade est traité par le CB 1348 et par les transfusions. Les adénopathies et la splénomégalie régressent, l'anémie se répare (4 200 000 le 12 février 1958) ; la leucocytose s'abaisse (60 000), les éléments jeunes disparaissent, mais la monocytose s'accroît (30 %).

A la suite d'une brève éruption érythémateuse, considérée comme une manifestation d'intolérance aux transfusions ou au CB 1348, apparaît un état fébrile à 40°, avec angine rouge et quelques aphtes vésiculeux bucco-lingaux. Et brutalement, le malade fait un œdème aigu du poumon qui l'emporte en quelques minutes.

L'état hématologique du sang périphérique ne s'était pas modifié.

Autopsie : Oedème de la totalité des deux poumons.
Foie un peu gros. Splénomégalie modérée.
Absès du pôle supérieur du rein droit.

Examens histologiques :

Un petit ganglion.

Des fragments vertébraux de la rate, du foie, des poumons, des reins et du myocarde, présentent une infiltration lymphoïde diffuse : lymphocytes adultes avec quelques lymphoblastes.

Il s'agit d'une leucémie lympho-monocytaire, chez un malade âgé et scléreux, ce qui explique la survenue d'un œdème pulmonaire aigu, cause du décès, à l'occasion d'un épisode infectieux (angine, abcès du rein).

Observation 18 - Mme CHE ... Gabrielle (née en 1896)

- Durée : 10 ans

Polyadénopathie, avec bonne conservation de l'état général. Il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Hémogramme : 3 900 000 GR

43 000 GB, dont 86 % grands lymphocytes
3 % monocytes.

Une radiothérapie est alors instituée. Et l'évolution va durer dix ans, pendant lesquels la malade, suivie de loin en loin, est soumise à divers traitements (d'abord radiothérapie, puis CB 1348, puis delta-cortisone), qui obtiennent une stabilisation hématologique jusqu'en 1956, où une poussée, purement hématologique, avec 88,5 % de lymphocytes dans la moëlle est à nouveau jugulée, le tout sans monocytose excessive (14 % au plus) ni formes jeunes.

Une nouvelle récurrence en Septembre 1957, avec fatigue, splénomégalie et anémie (hémogramme 2 330 000 GR - 50 000 GB, dont 90 % de lymphocytes et 80 000 plaquettes) est traitée par des transfusions, de la delta-cortisone et du CB 1348 (en traitement intermittent : dose totale = 828 mg). Développement progressif d'une splénomégalie et hépatomégalie.

Une certaine amélioration est obtenue : dans le sang périphérique, on note 3 880 000 GR, 180 000 plaquettes, 45 000 GB avec 91 % de lymphocytes ; et dans la moëlle 7 % de lymphocytes, 3 % de monocytes, pas de leucoblastes.

La malade sort du service en Novembre 1957.

Un mois plus tard, elle est admise d'urgence pour un état fébrile à 39° avec collapsus cardiovasculaire, qui entraîne le décès. L'état hématologique était inchangé.

Autopsie : Un foyer d'hépatisation de la partie moyenne du poumon droit entouré d'œdème.

Cerveau, cœur, poumon gauche, surrénales d'aspect normal.

Le foie et la rate sont énormes.

Les reins kystiques.

L'utérus est scléronodulaire.

Examens histologiques :

Hépatisation très étendue du poumon droit avec une réaction uniquement lymphocytaire. Infiltration lymphocytaire avec sclérose de la moëlle sternale, de la rate, du foie et des reins, sans éléments jeunes.

Obs. 18 -

Cette leucémie lymphoïde chronique à évolution très prolongée n'a donc pas fait de poussée blastique terminale.

Le décès est dû à une pneumonie avec défaillance cardio-vasculaire chez une femme de 72 ans.

o

o o

Observation 19 - M. MAG ... Georges (né en 1897)

- Durée : 7 mois

C'est un hémogramme systématique qui a fait découvrir la maladie :

3 700 000 GR

57 600 GB, dont 4 % neutrocytes

1 % monocytes

95 % lymphocytes.

La vitesse de sédimentation est modérément élevée (40 - 75 - 116 aux 1ère, 2ème et 24ème heures).

On ne possède pas de traces du myélogramme ni du traitement. Ces éléments datent d'Octobre 1960 et ont été faits en ville où le malade est suivi hématologiquement jusqu'en Mai 1961 : les hémogrammes successifs ne montrent pas pendant toute cette période de modifications significatives.

A cette date, survient une rétention aiguë d'urine avec urétrorragie, qui s'accompagne sur le trajet de l'urètre pénien, à la racine de la verge, d'une grosse tuméfaction rosâtre, et dont la pression entraîne l'émission au méat de quelques gouttes d'un liquide sanglant et puriforme. Une cystostomie est faite.

Les premiers examens du service objectivent une évolutivité aiguë de la leucose :

2 860 000 GR dans le sang,

90 000 GB, dont 45 % lymphocytes adultes

54 % lymphoblastes.

Myélogramme : Nappes lymphocytaires (89,2 %). Ce sont des cellules jeunes, d'aspect lymphoblastique, avec des noyaux parfois découpés et des mitoses endoplasmiques.

L'état général est altéré, la fièvre est oscillante. Splénomégalie modérée sans adénopathies superficielles.

Les cystalgies persistent et sont accompagnées d'infection urinaire à colibacille.

Le traitement mis en route (CB 1348, delta-cortisone, radiothérapie périnéale, transfusions)

Obs. 19 -

entraîne l'apyrexie et la régression modérée de la tuméfaction du périnée malgré la persistance des cystalgies.

L'état hématologique reste inchangé dans le sang et dans le moëlle. Apparition d'un coma avec collapsus cardio-vasculaire, le malade meurt presque subitement, le 28 Mai 1961.

Autopsie : Adénopathies périaortiques importantes.

Les bases pulmonaires sont congestives.

Le foie et la rate sont hypertrophiés.

Les reins sont simplement kystiques.

Importante infiltration de la paroi latérale droite de la vessie et de la loge prostatique.

Thrombose massive, blanchâtre, adhérent à la paroi du ventricule droit, de la veine cave supérieure ; et un caillot rouge non adhérent de l'oreillette gauche.

Examens histologiques :

Tous les organes prélevés sont le siège d'infiltrats leucosiques : rate, foie, ganglions, poumons, moëlle, reins et vessie. Les cellules de ces infiltrats sont en majorité des lymphocytes jeunes à noyau encoché. Les lymphocytes adultes, comme les lymphoblastes indiscutables, sont plus rares.

L'existence d'une poussée lymphoblastique aiguë à la fin de l'évolution de cette leucose lymphoïde est indiscutable. En outre, le décès a été hâté par une thrombose cardiaque indiscutable.

o

o o

Observation 20 - Mme LEL ... Madeleine (née en 1885)

- Durée : 11 ans

Le début de la maladie remonte à 1948. Il s'agissait d'une forme splénomégaly pure avec anémie importante :

Hémogramme : 2 700 000 GR

13 000 GB, dont 70 % lymphocytes.

Avant consultation dans notre service, la malade a été splénectomisée.

Nos premiers examens remontent à Juillet 1957 : asthénie, ecchymoses et gingivorragies. Pas d'adénopathies.

Obs. 20 -

Hémogramme : 2 192 000 GR (avec 2 érythroblastes pour 100 leucocytes)
 105 000 plaquettes (sans perturbation de l'hémostase)
 52 000 GB, dont 3 % monocytes
 87 % grands lymphocytes
 6 % petits lymphocytes.

- Myélogramme : 87,6 % lymphocytes
 4,4 % monocytes.

L'évolution sous traitement (delta-cortisone et CB 1348) est favorable : amélioration de l'état général, disparition de la tendance hémorragique.

Dans le sang, les GR dépassent 3 500 000, les plaquettes 200 000. Quant à la leucocytose, après avoir atteint 8 400 GB en Juillet 1958, elle remonte à 43 000 en Décembre et la formule reste lymphoïde (77 % grands lymphocytes et 7 % monocytes).

Brusquement, on apprend le décès de la malade en 1959, mais sans avoir aucun renseignement clinique ni hématologique.

Donc, leucémie lymphoïde ayant eu une évolution chronique malgré la splénectomie, et ayant survécu 11 ans. Cause du décès inconnue.

o

o o

Observation 21 - M. ENG ... Robert (né en 1896)

- Durée : 3 ans

Le malade n'a été suivi dans le service qu'à la fin de l'évolution et l'on manque de précisions quant aux signes cliniques qui ont marqué le début de la leucose.

Le diagnostic est posé en Juin 1958. Le malade a 62 ans. Nous possédons un hémogramme :

3 910 000 GR
 204 000 plaquettes
 5 600 GB, dont 29 % neutrophiles
 1 % éosinophiles
 1 % monocytes
 2 % grands lymphocytes
 67 % petits lymphocytes.

...

Obs. 21 -

Vitesse de sédimentation : 53 - 82 - 94 mm

Electrophorèse : hypoalbuminémie à 37 %
hypergamma globulinémie à 43 %

Biopsie ganglionnaire :

Toute structure folliculaire a disparu. Le ganglion est uniformément constitué d'éléments lymphocytiques. On ne note ni mitoses, ni atypies nucléaires, ni envahissement vasculaire.

Nous ne possédons pas de myélogramme de cette époque.

L'anémie se répare, la leucocytose reste normale et la formule se stabilise à 50 ou 60 % de lymphocytes jusqu'en Juin 1959. A cette date, une anémie légèrement hyperchrome survient, qui s'améliorera progressivement et l'état restera stationnaire et satisfaisant jusqu'en Février 1961.

Durant cette période, on note par deux fois l'absence de troubles de l'hémostase; un nombre de plaquettes normal ou subnormal, et l'absence de formes anormales dans le sang périphérique.

On ignore quel traitement le malade a reçu pendant tout ce temps.

Brusquement, au début de Mars 1961, on découvre une leucopénie à 2 500 avec 38 % de lymphocytes, sans anémie, en même temps qu'une infection importante du cavum avec fièvre désarticulée. Le malade est adressé dans le service.

Etat grave. Ce leucémique est amaigri, fébrile (39°), polypnéique, couvert d'ecchymoses spontanées.

Adénopathies superficielles disséminées, fermes, mobiles, indolores mais soudées entre elles.

La rate n'est pas palpable.

Foie gros, très ferme.

On découvre un foyer de condensation à la base pulmonaire droite, accompagné de signes de défaillance ventriculaire gauche (tachycardie régulière à 110 avec bruit de galop gauche). En outre, état de confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale et signe de Babinski bilatéral.

Parmi les examens complémentaires : azotémie à 1,80 gramme par litre, mais l'équilibre tonique n'est pas perturbé.

Hémogramme : 3 336 000 GR

3 200 GB, dont 26 % neutrophiles

6 % myélocytes

2 % petits lymphocytes

42 % grands lymphocytes

Obs. 21 -

24 % monocytes
40 000 plaquettes.

Myélogramme : 1,2 % érythroblastes
7,6 % granulocytes
36,6 % grands lymphocytes
18,2 % monocytes
24 % cellules néoplasiques.

Hémostase très perturbée, avec un temps de saignement supérieur à 10 minutes, irrétractilité du caillot, baisse de la consommation de prothrombine (14 secondes 30) ; allongement considérable des constantes r (70 mm) et K (100 mm) avec aplatissement extrême de a (10 mm) à l'examen thrombodynamographique.

Le lendemain (6 mars 1961), le malade meurt subitement.

Autopsie : Foie hypertrophié de 2 kg.

Grosse rate de 600 grammes

Mésentère ecchymotique

Volumineux hématome de la gaine du psoas gauche

Gros reins kystiques avec une petite tuméfaction rougeâtre du pôle supérieur du rein droit.

Enormes adénopathies, en particulier périaortiques et mésentériques.

Examens histologiques :

Epithélioma à cellules claires au pôle supérieur du rein droit.

Métastases de ce cancer au niveau de la moëlle osseuse, de la rate, des ganglions lombos-aortiques et du foie. Entremêlés à ces infiltrats cancéreux ou alternant avec eux, on trouve aussi dans tous ces organes des infiltrats lymphoïdes faits uniquement de lymphocytes adultes.

En conclusion, on peut parler de leucose lymphoïde leucopénique.

Le décès, survenu au bout de trois ans environ, a été précédé d'épisodes infectieux et d'un purpura thrombopénique. Il est dû à la dissémination métastatique d'un cancer rénal.

La leucose comme le cancer sont histologiquement indiscutables.

En outre, l'autopsie a révélé l'importance d'un purpura viscéral.

Observation 22 - M. LAV ... Raymond (né en 1901)

- Durée : 7 ans

La maladie paraît avoir commencé en 1951.

Asthénie, Adénopathies cervicales gauches de la taille d'un œuf de pigeon. Dix séances de radiothérapie ont entraîné la disparition de ces ganglions.

C'est sept ans plus tard que le malade consulte dans le service.

Réapparition et généralisation de ses adénopathies (cervicales, axillaires et inguinales). Splénomégalie et hépatomégalie modérées. Il n'y a ni fièvre, ni douleurs osseuses, ni prurit, ni lésions cutanées, mais un amaigrissement.

Hémogramme : 3 000 000 GR

134 000 GB, dont 3 % petits lymphocytes
71 % grands lymphocytes
23 % monocytes.

Myélogramme : 72 % grands lymphocytes, dont 2 en mitoses

12,4 % monocytes
6 % leucoblastes.

Splénogramme : Aspect uniforme mais avec quelques éléments jeunes (9,5 % lymphoblastes).

A la suite du traitement (336 mg de CB 1348, et 12 transfusions), amélioration lente mais franche.

Hémogramme (Août 1958) : 5 000 000 GR

64 000 GB (60 % grands lymphocytes
22 % monocytes)
300 000 plaquettes.

On continue le CB 1348 devant la persistance des adénopathies. Un mois plus tard, l'état est beaucoup plus alarmant : asthénie, anorexie, fièvre à 38°. Eruption érythémateuse sur le thorax et l'abdomen, ecchymose sous-conjonctivale.

Hémogramme 3 120 000 GR

100 000 plaquettes
20 000 GB, dont 80 % grands lymphocytes
10 % monocytes
10 % petits lymphocytes
7 % leucoblastes.

L'hémostase est perturbée : pas de rétraction du caillot, consommation de la prothrombine

...

Obs. 22 -

abaissée (14 secondes 30).

Myélogramme : entièrement lymphoïde

Série érythroblastique nulle

Série granulocytaire nulle

Série mégacaryocytaire nulle

75 % grands lymphocytes

4 % monocytes

5 % leucoblastes, tous éléments très altérés

10 % figures de cytolyse.

Le malade meurt, le 12 Septembre 1958, toujours fébrile et se plaignant de douleurs dans l'hypocondre gauche (mais l'examen clinique était normal de ce point de vue).

Il a reçu 500 mg de CB 1348 en tout, mais n'a plus aucun corticoïde.

Autopsie : Hémorragie dans la plèvre gauche et le péricarde.

Peu d'adénopathies médiastinales.

Congestion du poumon droit.

Foie et rate de poids normal, mais la rate est très congestive à la coupe.

Deux ulcérations de la grosse tubérosité gastrique, sans perforation, mais entourée d'une muqueuse congestive saignant en nappe.

Reste du tube digestif normal et ne contient pas de sang.

Les reins sont le siège d'un petit piqueté hémorragique.

Examens histologiques :

La moëlle est entièrement constituée de lymphocytes adultes avec quelques nids lymphoblastiques. Tous les autres organes prélevés (foie, reins, poumons, adénopathies, rate, myocarde) sont le siège d'infiltrats lymphoïdes faits essentiellement de lymphocytes adultes. Il y a quelques rares lymphoblastes et des lymphocytes jeunes dans le foie, les ganglions et la rate.

Cette leucose lymphoïde chronique a évolué plus de sept ans, prenant pour terminer une allure subaiguë cliniquement, lymphomonocytaire hématologiquement, avec une proportion modérée de lymphoblastes dans le sang et dans les centres.

Les complications hémorragiques et digestives sont vraisemblablement la cause du décès.

o

o o

...

Cette observation concerne la succession à intervalle lointain d'un cancer cutané et d'une leucémie lymphoïde.

En effet, en 1941, cette femme subit l'exérèse chirurgicale d'un épithélioma cutané de la région fronto-pariétale droite (épithélioma malpighien baso-cellulaire) : celui-ci récidive en 1945, est alors traité par radiumthérapie de contact en 1945, 1947 ; récidive à nouveau et une large exérèse est faite en 1949. Elle laisse à sa suite une vaste plaie qui ne cicatrise que lentement, se surinfecte, enfin cicatrise définitivement en 1954, après traitement antibiotique énergique de l'infection cutanée.

Par la suite, cet épithélioma paraît guéri.

C'est vers le mois de Novembre 1960 que commence probablement la leucose, avec amaigrissement, fatigue extrême, altération de l'état général.

Un épisode de diarrhée fébrile avec hépatomégalie douloureuse, en Mars 1961, cède rapidement aux antiseptiques intestinaux.

Mais bientôt la pâleur de la malade, l'association à son hépatomégalie d'une splénomégalie et d'une polyadénopathie disséminée la font hospitaliser dans notre service.

Hémogramme : 2 800 000 GR

73 480 GB, dont 6 % neutrocytes

7 % éosinocytes

87 % lymphocytes adultes

(Quelques-uns sont des lymphocytes jeunes).

180 000 plaquettes.

Très rapidement, la leucose prend un tour aigu : fièvre, purpura, anémie à 1 792 000, leucocytose à 67 000 GB, dont 16 % lymphocytes, 2 % monocytes, 8 % neutrophiles, 2 % éosinophiles et 71 % lymphoblastes.

Il n'y a pas de thrombopénie vraie (180 000 plaquettes).

Myélogramme : 6,4 % lymphocytes

63 % leucoblastes

Biopsie de moëlle, à la crête iliaque : elle montre une moëlle riche avec une prédominance de cellules à gros noyau sombre, dont les nucléoles ne sont pas visibles.

Sous l'influence du traitement (6-mercaptopurine et delta-cortisone), une rémission presque complète est obtenue en deux mois et demi.

Obs. 23 -

Le 26 Juin 1961, le sang contient 4 800 000 GR
 7 600 GB
 155 000 plaquettes,

avec la formule suivante : 61 % polynucléaires neutrophiles
 13 % monocytes
 21 % grands lymphocytes
 5 % petits lymphocytes

Pas de cellules blastiques.

Myélogramme : 8 % leucoblastes
 33,6 % lymphocytes, dont certains jeunes
 24 % monocytes, dont quelques-uns également possèdent un noyau jeune.

L'évolution confirmera cette tendance lymphomonocytaire jeune. En effet, trois mois plus tard, la malade revient avec une fièvre à 40°, un ballonnement abdominal, une dyspnée, un pincement tensionnel qui durent depuis une semaine et qui emportent la malade 24 heures après son entrée dans le service.

Alors que les hémogrammes de surveillance n'avaient montré jusqu'en Juillet qu'une tendance lymphomonocytaire, le dernier hémogramme comporte : 2 960 000 GR

110 000 GB, dont 4 % neutrophiles
 5 % monocytes
 5 % grands lymphocytes
 86 % leucoblastes
 150 000 plaquettes.

Autopsie : Il n'a pas d'obstacles sur le tube digestif : une simple dilatation gazeuse.

Purpura gastrique.

Intestin grêle congestif

Hépatomégalie de 1 800 grammes

Rate congestive de 220 grammes

Adénopathies disséminées nombreuses, surtout abdominales.

Dans le thorax, épanchement péricardique, citrin, de moyenne abondance.

Myocarde normal, mais la valvule tricuspide est amincie, irrégulière, rétractée.

Sur le poumon droit, petit infarctus cortical, à la partie moyenne.

Examens histologiques :

Tous les organes prélevés (poumons, rate, ganglions, foie, muqueuse digestive) sont le siège d'infiltrats lymphoïdes faits d'un mélange de lymphocytes adultes, de grands lymphocytes clairs et de lymphoblastes indiscutables assez nombreux.

Obs. 23 -

Cette leucémie lymphoïde a donc pris très rapidement une allure aiguë, lymphoblastique, puis lors d'une rémission, une allure lymphomonocytaire.

Le décès est survenu lors d'une transformation lymphoblastique terminale. Il ne semble y avoir aucune relation entre cet épithélioma cutané et cette leucémie lymphoïde chronique.

o

o o

Observation 24 - M. ARN ... Chaffredo (né en 1915)

- Durée : 5 ans

Le début de la leucémie lymphoïde remonte vraisemblablement à 1955 (développement progressif d'adénopathies cervicales puis généralisées). Mais, ce n'est qu'en Mars 1959, à la suite d'une numération trouvant 5 000 000 de GR et 48 000 GB, qu'à été mise en route une radiothérapie, qui a fait fondre les ganglions.

Par la suite, les numérations de surveillance montrent l'accroissement progressif de la leucocytose, qui atteint 100 000 GB en Décembre 1959.

C'est à l'occasion d'une fracture de côte que le malade est examiné dans le service en Janvier 1960.

Son état est altéré. On trouve des adénopathies minimes, superficielles, et une splénomégalie modérée.

Hémogramme : 4 000 000 GR

64 000 GB, dont 95 % lymphocytes adultes typiques.

Le traitement par la deltacortisone maintient l'état stationnaire pendant neuf mois environ (11 700 mg de delta-cortisone en tout).

A partir de Juillet 1960, surviennent quelques épisodes infectieux, rapidement régressifs, notamment dentaires (il y a une neutropénie à 7 % et une nette hypogammaglobulinémie).

En Octobre 1960, l'état s'aggrave : état général médiocre, grosse splénomégalie, multiples adénopathies disséminées, en particulier médiastinales, avec une coulée juxtacardiaque bilatérale.

Localisations cutanées spécifiques, s'accompagnant d'une leucocytose à 200 000 avec 93 % de lymphocytes.

L'association de radiothérapie médiastinale et de triamcinolone améliore l'état général, mais la leucocytose continue à s'accroître : 489 000 en Novembre.

...

Obs. 24 -

Le taux des hématies et des plaquettes diminue : anémie à 2 700 000 et thrombopénie à 95 000 en Novembre.

A cette date, à la suite d'une avulsion dentaire, le malade se plaint de pyorrhée, de douleurs maxillaires, et de furoncles des extrémités qui se multiplient. La fièvre oscille autour de 39°.

Malgré l'arrêt de la corticothérapie, malgré une antibiothérapie massive (guidée par l'antibiogramme fait sur le pus d'un furoncle) et des injections de gamma-globulines, la fièvre persiste, l'état général reste mauvais, et les hémogrammes sont inchangés : 3 000 000 GR

300 000 GB, dont 93 % lymphocytes

6 % monocytes

100 000 plaquettes.

On adjoint à ce traitement une corticothérapie intraveineuse, mais bientôt dyspnée, cyanose, foyers pulmonaires de condensation s'accompagnent de signes de défaillance cardiaque, et la mort survient le 19 Novembre 1960.

Il n'y a eu aucune cellule blastique dans le sang, aucune hémorragie, les hémocultures resteront négatives.

Autopsie :

Dans l'abdomen, on trouve un très gros foie blanchâtre non congestif, sans nodules, de 3 350 grammes, une grosse rate blanchâtre sans infarctus, de 700 grammes, d'importantes adénopathies pré-vertébrales et iliaques externes.

Pancréas, voies biliaires, tube digestif, surrénales sont normaux, de même que le rein gauche.

On trouve dans le rein droit une cavité sous corticale de 2 cm de diamètre, refoulant les voies excrétrices sans s'y ouvrir, et pleine d'un liquide clair.

La prostate est normale.

Les poumons sont très congestifs, mais cependant flottants et légèrement crépitants. Il n'y a ni infarctus, ni atélectasie, ni abcès.

Les adénopathies médiastinales ne sont pas compressives.

Les gros vaisseaux sont normaux, de même que le myocarde.

L'oreillette droite est un peu dilatée.

Les plèvres sont normales.

Examens histologiques :

Nous ne possédons ni myélogramme, ni adénogramme du vivant du malade. Les documents microscopiques sont uniquement nécropsiques.

Tous les fragments d'organe prélevés sans exception sont le siège de volumineux infiltrats lymphoïdes, faits d'une grande majorité de lymphocytes adultes : on trouve une petite proportion de

Obs. 24 -

lymphoblastes dans la moëlle osseuse ; mais il n'y a aucun lymphoblaste dans les autres organes (pancréas, rate, cœur, surrénale, ganglions, poumons, reins, foie).

La cavité rénale est bordée de lymphocytes ; le centre est nécrosé.

Il s'agit donc d'une leucémie lymphoïde chronique, qui n'a pas fait de poussée lymphoblastique.

Dans le déterminisme de la mort, on peut certainement incriminer l'infection staphylococcique, favorisée par la corticothérapie, la défaillance des moyens de défense (neutropénie à 3 000 en nombre absolu, hypogammaglobulinémie) et probablement une sidération surrénale sous l'influence de la corticothérapie prolongée.

°
° °

Observation 25 - Mme VAU... (née en 1901)

- Durée : 1 an

Leucémie lymphoïde à début anémique, découverte en Septembre 1957 pour une forte anémie à 2 000 000.

Leucémie lymphoïde typique adénomégaly, splénomégaly et hépatomégaly :
275 000 leucocytes avec 96 % de lymphocytes.

Cette malade est traitée par le cortancyl, le CB 1348 et des transfusions (21) jusqu'au 7 Novembre.

Rémission partielle avec légère diminution de la polyadénopathie pendant 5 mois.

L'anémie est réparée à 4 200 000.

En Mars 1958, apparition d'un ictère grave, précédé par la constatation d'une hypogammaglobulinémie persistante.

Régression de l'hépatomégaly.

Cylindres granuleux dans les urines.

Effondrement du cholestérol total et du complexe prothrombinique dans ses trois constituantes.

Décès fin Mars.

...

Obs. 25 -

Autopsie : Forte congestion des deux poumons.

Piqueté de purpura viscéral.

Caillot dans la surrénale gauche.

Aspect d'atrophie jaune aiguë du foie.

Examen histologique :

Foie : lésions cellulaires nécrotiques et graisseuses. Petits placards hémorragiques.

Congestion pulmonaire.

En conclusion, décès par ictère grave. Pas de poussée de lymphoblastose.

o

o o

Observation 26 - M. HUA ... Alphonse (né en 1895)

En Février 1960, polyadénopathies cervicales et sous-maxillaires. Découvertes d'une formule lymphoïde à l'occasion d'un examen systématique.

4 488 000 GR

51 800 GB dont 8 % polynucléaires

73 % lymphocytes

18 % monocytes.

Pas de traitement prescrit. Surveillance régulière.

En Mars 1960, traitement par le CB 1348 jusqu'au 12 juillet 1960.

Hémogramme : 4 640 000 GR

12 000 GB, dont 10 % polynucléaires

28 % monocytes

67 % grands lymphocytes.

En Novembre 1960, tuméfactions parotidiennes bilatérales. De Novembre 1960 à Janvier 1962, aucun traitement.

Le malade est revu à l'occasion d'une rétention aiguë d'urine (prostate normale au TR).

Polyadénopathies cervicales et inguinales.

Foie lisse, déborde de trois travers de doigts.

...

Obs. 26 -

Pas de splénomégalie perçue.

Examen gammagraphie : Rate de volume normal.

Lymphographie : Ganglions pelvi lomboaortiques : atteinte certaine.

Aucune cédation de sa lymphocytose sous chloraminophène et cortancyl : dose = 100 mg par jour.

Episode pulmonaire avec réaction pleurale de la base droite.

12 Janvier 1962 : Hémogramme : 4 336 000 GR

412 000 GB, dont 12 % polynucléaires

85 % grands lymphocytes

3 % monocytes.

Le 27 Février 1962, collapsus vasculaire avec œdème.

Foie augmenté de volume (1 800 grammes) type cirrhose.

Tumeur du lobe droit, taille d'un œuf. Aspect d'adénocancer.

Rate, rein : aspect normal.

Décès à cette date.

Autopsie :

FOIE : Cirrhose typique avec très larges plages de dégénérescence adipeuse allant jusqu'à la destruction cellulaire. Larges infiltrations de lymphocytes dans les espaces portes et les sinusoides distendus.

On trouve de nombreux îlots de cellules hépatiques en transformation cancéreuse, et deux îlots sont cernés par une abondante infiltration lymphocytaire.

On trouve également d'énormes plages de cancer hépatique avec nécrose centrale.

RATE : Sclérose notable, sous forme de grosses travées. Vaste nappe uniforme de lymphocytes recouvrant la pulpe rouge et la pulpe blanche que l'on a du mal à distinguer.

VERTEBRE : Très rares polynucléaires et myélocytes. Rares éosinocytes. Mégacaryocytes en proportion normale.

Proportion notable de grandes cellules à noyau clair (lymphoblastes ? Cellules réticulaires ? Ou cellules néoplasiques ?)

Petits groupes de cellules rappelant la structure des cellules hépatiques initiales.

Prolifération très importante de lymphocytes.

En résumé, moëlle de leucémie lymphoïde avec micrométastases de cancer hépatique.

En conclusion, décès par collapsus vasculaire. Pas d'acutisation. Micro métastase d'un cancer du foie.

Observation 27 - Mme DO ... (née en 1890)

- Durée : 3 ans

Hospitalisation dans le service du Professeur MARCHAL en Mai 1950 pour adénopathies cervicales, axillaires, inguinales et spléno-hépatomégalie.

Hémogramme : 3 850 000 GR

145 000 GB, dont 91 % lymphocytes

7 % monocytes

Myélogramme : 69 % lymphocytes

8 % monocytes.

Jusqu'en Avril 1950, faible amélioration sous transfusions, série de P 32 : total de 15 milluries en 2 mois.

Rémission de trois mois : oscillation de la leucocytose entre 22 et 32 000. Lymphocytose à 70 %.

Récidive en Septembre 1950, avec hyperleucocytose à 96 000.

Deuxième hospitalisation en Février-Mars 1951.

196 000 GB

98 % lymphocytes.

Rate et foie notablement augmentés.

Radiothérapie cervicale : 5 séances

Téléroentgenthérapie : 8 séances.

Rémission partielle de cinq mois.

En Octobre 1951, récidive avec adénopathies médiastinales, hépato-splénomégalies.

Cyclothérapie thoracique : 8 séances.

Chute rapide à 4 000 suivie d'une rémission de 2 mois.

En Janvier 1952, récidive avec polyadénopathies externes et médiastinales. Poussées purpuriques. Anémie à 3 000 000 GR

34 000 GB avec 68 % de lymphocytes.

Bons résultats de quelques transfusions de culot globulaire.

Traitement complémentaire : cortisone = 100 mg

cyclothérapie = 9 séances.

Régression presque complète de toutes les adénopathies, du foie et de la rate. Rémission complète de trois mois.

...

Obs. 27 -

En Novembre 1952, poussée fébrile à 38°5, avec subictère et albuminurie à 3 grammes.

Hémogramme : 3 500 000 GR

25 000 GB, dont 40 % lymphocytes

21 % monocytes

13 % lymphoblastes

Second traitement cortisonique (150 mg par jour). Inefficacité, sauf sur la réparation de l'anémie.

En outre, au cours de ce traitement, dès le 25 Novembre, colibacillurie avec urémie oscillante entre 0,60 et 1,40. P.S.P. effondrée, inférieure à 5 % .

Décès par coma urémique secondaire à une pyélonéphrite colibacillaire urémigène. Acutisation très probable en raison de la lymphoblastose sanguine à 13 % lors de la période terminale.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

o

o o

ANALYSE

A la faveur de l'analyse de ces 27 observations prises dans le service du Professeur G. MARCHAL, plusieurs problèmes doivent être étudiés.

I - Le problème de l'acutisation.

Cette acutisation est définie comme la survenue d'une poussée aiguë sur une affection jusque là chronique. Cette acutisation a-t-elle seulement une expression clinique ou une symptomatologie clinique associée à un syndrome hématologique ?

Les critères cliniques de cette acutisation : anémie, fièvre, splénomégalie importante, poussée ganglionnaire, dans quelques cas lymphodermie et hémorragie, sont souvent retrouvés. La résistance à la thérapeutique est classique. Ces symptômes sont les témoins du caractère aigu que prend brusquement cette affection chronique. Pour nous, il importe de préciser si cette poussée clinique est bien le reflet d'une poussée lymphoblastique sanguine ou médullaire.

Malheureusement, on se heurte à plusieurs difficultés :

1) Il est souvent difficile de distinguer sur un hémogramme ou sur un myélogramme, voire un adénogramme et splénogramme, lymphocytes jeunes et lymphoblastes. En effet, selon que la coloration classique au May Grünwald-Giemsa est plus ou moins poussée, les nucléoles caractéristiques des lymphoblastes apparaissent plus ou moins nettement et certains lymphocytes jeunes peuvent apparaître nucléolés, sans être pour autant des lymphoblastes.

2) A l'autopsie : la contraction cellulaire, due aux manipulations, gêne la lecture et la distinction entre lymphoblastes et lymphocytes nécessite de très bonnes colorations ; il faut être exigeant sur les caractères d'authenticité du lymphoblaste.

3) Un certain nombre d'observations sont dépourvues d'autopsie : observations n^{os} 5 - 14 - 15 - 16 - 20.

C'est en raison de ces difficultés que nous avons classé les cas d'acutisation en deux groupes :

a) Les acutisations certaines, caractérisées tant par l'allure clinique que par l'existence de lymphoblastes en proportion notable sur les hémogrammes et myélogrammes (observations 11 - 19 - 24) et un pourcentage franchement élevé de lymphoblastes dans les divers infiltrats lymphocytaires des viscères, retrouvé à l'autopsie (observations 7 - 13).

b) Les cas où l'acutisation est très probable sans être absolument certaine :

- discordance (en plus ou en moins) entre hémogrammes et myélogrammes in vivo et l'autopsie.

- absence de données histologiques complètes, mais caractères cliniques très évocateurs (observations 1 - 2 - 5 - 9 - 16 - 23 - 28).
- .. il faut également souligner qu'une complication intercurrente, brouillant la symptomatologie clinique et hématologique, peut être associée à un tableau d'acutisation.

Acutisations dans les leucémies lymphoïdes chroniques

Acutisations certaines	Acutisations très probables
Observations n ^{os} 7	Observations n ^{os} 1
11	2
13	5
19	9
24	15
	16
	23
	28
Total : 5	8

Il est un fait à remarquer : dans nos observations, nous n'avons jamais constaté l'existence d'une poussée lymphoblastique sans poussée cliniquement perceptible.

Ainsi, si les acutisations avec traduction cytologique sont plus rares et moins franches que dans les leucoses myéloïdes, elles existent cependant indiscutablement.

La proportion varie avec les auteurs :

WINTROBE, dans la 5e édition de «CLINICAL HEMATOLOGY», rapporte que «dans la leucémie lymphoïde, une terminaison rappelant la leucose lymphoblastique aiguë est excessivement rare, une anémie de gravité croissante est la fin habituelle».

J. BERNARD et coll. trouvent 0 cas sur 150 observations,
P. CROIZAT et RENDU 5 cas sur 59 observations,
P. CAZAL 3 cas sur 50 observations,
LAWRENCE 2 cas sur 75 observations.

Donc, comparativement aux autres auteurs, notre pourcentage semble plus élevé.

Quant au problème des «lymphoblastoses déclenchées par une corticothérapie massive», nous n'en avons observé aucun cas.

11 - Les autres complications pouvant raccourcir l'évolution des leucémies lymphoïdes chroniques peuvent être classées en différents tableaux.

J. BERNARD et E. WEIL classent ces complications en :

- *complications leucémiques directes correspondant :*

- aux localisations lymphocytaires (nerveuses, digestives ou pleuro-pulmonaires),
- aux troubles de compression exceptionnels ;

- *complications indirectes parmi lesquelles on trouve :*

- les hémorragies,
- l'anémie,
- la cachexie ;

- *complications infectieuses,*

- *les accidents dus à la thérapeutique.*

En fait, comme nous l'avons déjà souligné, il est souvent difficile de faire la part des responsabilités dans chaque syndrome. L'anémie, par exemple, est, en particulier, à la fois une complication directe et indirecte de la maladie.

Nous allons seulement rassembler nos 27 observations dans un tableau général sans classification particulière.

o

o o

Numéros des Observations	c Hémorragiques	c Vasculaires		Infectieuses			Anémie	Cancer	Ictère G.	Divers
		OAP	Collaps.	Pulm.	Cutan.	Div.				
1	+ purpura viscéral									
2									+	
3		+		+						
4			+	+						
5	+ purpura viscéral									
6				+						Cachexie
7	+			+						
8										pas d'autopsie
9				+						
10	+ purpura viscéral									
11				+						
12	purpura				+		+			
13		Infarctus splénique								
14				+						pas d'autopsie
15				+			+			pas d'autopsie
16					+					pas d'autopsie
17		+		+		+				
18			+	+						
19		Thrombose cardiaque								
20										pas d'autopsie
21	+ purpura viscéral							Rein		
22	+									c. digestives
23	purpura							Cutané		
24			+		+					
25	+ purpura viscéral								+	
26			+					Foie		
27						+				coma urémique pas d'autopsie
Total	9	2	4	10	3	2	2	3	2	

A) A la lecture de ce tableau, nous voyons que les complications infectieuses sont les plus importantes (13 cas).

Ces infections sont surtout d'ordre pulmonaire : (observations n^{os} 3 - 6 - 11 - 14 - 15 - 17 - 18) ou d'ordre cutané : (observations n^{os} 12 - 16 - 24) et divers : (observations n^{os} 4 - 9 - 12 - 27). Elles soulignent ainsi l'extrême fragilité de ces sujets à toutes les infections et la nécessité de précautions systématiques avant la mise en œuvre de tout traitement par les corticoïdes.

Dans la majorité des cas, pour WINTROBE et HASENBUCH, l'hémogramme reste inchangé au cours du développement de cette infection et il en était de même dans notre série.

B) A la deuxième place, il faut citer les complications hémorragiques.

Celles-ci ont pu, dans quelques cas (observations n^{os} 7 - 10 - 13) être prévues par le chiffre très bas des plaquettes. Cette thrombocytopénie était alors résistante au traitement. Ces hémorragies sont la cause de la mort dans 7 cas (observations n^{os} 1 - 5 - 7 - 10 - 22 - 23 - 26), et surtout l'on devra retenir la fréquence du purpura viscéral retrouvé dans 5 de nos autopsies (observations n^{os} 1 - 5 - 10 - 22 - 23).

C) Parmi les autres accidents, on remarquera que nous avons noté 7 cas de complications cardio-vasculaires (observations n^{os} 4 - 18 - 19 - 25 - 27 - 3 - 17).

La fréquence de ces complications cardio-vasculaires peut, en partie seulement, s'expliquer par l'âge avancé de nos sujets.

Nous trouvons cependant une thrombose massive du cœur (observation n° 19)
un infarctus massif de la rate (observation n° 13)
deux cas d'œdème aigu pulmonaire survenant au cours d'une infection pulmonaire (observations n^{os} 3 - 17)
cinq cas de collapsus brutal.

Nous terminerons la lecture de ce tableau en citant deux cas d'ictère grave, rapidement décompensés (observations n^{os} 2 - 26).

Cependant, 5 de nos observations manquent de contrôle nécropsique (observations n^{os} 8 - 14 - 15 - 16 - 20).

La cause exacte du décès était ignorée dans deux cas seulement (observations n^{os} 8 - 20).

o

o o

...

STATISTIQUES COMPAREES

Parmi les différentes études sur les causes de décès des leucémies lymphoïdes chroniques, il faut citer, à côté de l'article de J. BERNARD et WEIL, la thèse de RENDU donnant les proportions suivantes sur 100 cas :

- Infections : 3 cas
- Anémie et cachexie : 17 cas
- Anémie et hémorragie : 4 cas
- Transformation aiguë : 5 cas
- Syncrome digestif (ictère - occlusion) : 5 cas
- Tuberculose pulmonaire : 2 cas
- Causes diverses : 64 cas.

On remarquera cependant, dans toutes ces études portant sur un nombre beaucoup plus important d'observations que les nôtres, la part importante prise par :

- les infections
- les complications hémorragiques
- l'anémie.

Enfin, nous avons vu qu'il est souvent difficile de préciser avec certitude quelle a été la cause exacte du décès. Plusieurs facteurs entrant en jeu, il est difficile d'affirmer lequel est responsable.

Assez souvent, les derniers jours du malade donnent cliniquement l'impression d'une poussée évolutive (fièvre, symptômes digestifs, subictère, purpura), sans que les documents hématologiques se modifient, et sans que l'examen clinique et anatomique trouvent une cause précise à cette aggravation (observations n^{os} 5 - 11).

Certains auteurs classent alors ces cas sous la rubrique générale de «cachexie fébrile».

o

o o

Dans le déterminisme de la fréquence de ces complications infectieuses, plusieurs auteurs ont recherché leur rapport avec l'existence d'une hypogamma-globulinémie.

Sur 61 cas de leucémies lymphoïdes chroniques étudiés par CREYSSEL,

- 31 malades avaient une hypogamma-globulinémie et de nombreuses complications infectieuses,
- 16 des complications infectieuses pulmonaires,
- 8 des complications infectieuses cutanées,
- 7 des complications infectieuses diverses.

...

Sur 22 malades étudiés au Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 11 avaient une hypogammaglobulinémie et des infections pulmonaires récidivantes à staphylocoque aureus et à pneumocoques.

Les complications pulmonaires étaient responsables dans la plupart des cas de la mort du malade. (Les infections cutanées venaient en second ordre de fréquence).

Par contre, on ne rencontre que très peu de cas de tuberculose, et dans trois observations de PARKES, chez 3 malades atteints de tuberculose, l'apparition de la leucémie lymphoïde chronique n'eut aucun effet de réactivation sur la tuberculose (même chez des sujets avec forte hypogammaglobulinémie).

Des études de la production d'anticorps, des protéines sériques, du complément et de la properdine, ont été conduites en relation avec les complications infectieuses de la leucémie lymphocytaire chronique pour déterminer si un test chimique peut indiquer une résistance amoindrie à l'infection (travaux de SHAW et MORRISON).

Bien qu'aucun test ne soit en lui-même un indice définitif, en général plus le taux des gammaglobulines est bas, plus la capacité de produire des anticorps circulants est diminuée, et plus grande est la sensibilité à l'infection.

C'est dans la leucémie lymphoïde chronique que l'on constate les perturbations les plus fréquentes de l'immuno-électrophorèse. Il existe dans un grand nombre de cas une très importante hypogammaglobulinémie et un très important déficit en Beta 2 A globuline et Beta 2 M globuline.

Son mécanisme précis reste obscur. Ces perturbations seraient, selon J. BERNARD et SELIGMAN, très probablement liées à un trouble de la différenciation cellulaire, incapable de synthétiser ces globulines, beaucoup plus qu'à un «étouffement» des plasmocytes par la prolifération lymphocytaire.

Cette hypogammaglobulinémie, associée à une diminution des B2 A et Beta 2 M globulines n'est pas constante, et même peut être dissociée dans certains cas.

Dans la série de nos 27 observations, dont beaucoup sont anciennes, une étude du protidogramme n'a pas été faite. Dans quelques observations cependant (n^{os} 1 - 13 - 24), un taux abaissé de globuline a été retrouvé.

Dans une autre série plus récente de leucémies lymphoïdes chroniques étudiées dans le service du Pr. G. MARCHAL, plusieurs immuno-électrophorèses ont été systématiquement pratiquées.

Sur 40 observations, on trouve 40 % d'hypogammaglobulinémies (FINE et collaborateurs). Dans le reste des cas, on trouve soit un taux normal, soit quelquefois augmenté.

Quant aux Beta 2 A et Beta 2 M globulines, leur taux est assez variable.

Cette perturbation ne peut donc servir de critère pour apprécier l'allure évolutive et la gravité de la maladie.

Il n'existe, semble-t-il, aucun rapport entre les perturbations de l'hélogramme et les résultats de l'immuno-électrophorèse. Pour certains, la présence ou l'absence de la globuline Beta 2 A, déterminée par immuno-électrophorèse, est un indice sensible d'une résistance normale ou diminuée à l'infection (MILLER).

Ce déficit dans la production des anticorps peut être retrouvé dans les cas de leucémie lymphoïde chronique ayant contracté certaines maladies épidémiques (oreillons, influenza), et explique la faible réponse de ces sujets à l'immunisation par des vaccins type T.A.B.

°
° °

Quant au problème du taux des granulocytes, il n'existait pour certains (MILLER et collaborateurs) aucune relation entre ces complications infectieuses et le nombre absolu des granulocytes dans le sang périphérique.

En effet, dans le cours des leucémies lymphoïdes chroniques, le pourcentage des granulocytes dans le sang périphérique est en général réduit.

°
° °

LEUCEMIE LYMPHOÏDE ET CANCER

Un chapitre à l'ordre du jour est le problème des relations entre leucémie et cancers.

Divers auteurs citent de multiples cas de coexistence d'épithélioma et de leucémie lymphoïde chronique. La proportion varie avec ces auteurs :

- Pour OSGOOD et SEAMAN, dans 4,3 % ils ont trouvé à l'autopsie une tumeur maligne associée,
- LAWRENCE et DONALD : 7,6 %,
- BERESFORD : 17 % (cancer cutané),
- MOERTEL et HAGEDORN : 18,9 %.

Dans nos observations, nous avons trouvé deux cas de cancer profond :

- un cancer du rein ayant métastasé jusque dans la moëlle (observation n° 22),

- un adénocancer du foie avec cirrhose, découvert à l'autopsie (observation n° 27).

Enfin, un cas d'épithélioma cutané précédait de 5 ans l'apparition d'une leucémie lymphoïde chronique, sans aucune relation apparente entre les deux processus (observation n° 24).

J. BOUSSER et G. MATHE, en reprenant toutes les observations de coexistence entre leucémie lymphoïde chronique et cancer, ont noté la prédominance masculine de ces cas ainsi que la moyenne d'âge de 70 ans.

Cette association avec un épithélioma contraste, une fois de plus, avec l'évolution de la leucémie myéloïde, où cette association se révèle très rare.

Par ordre de fréquence, le siège du cancer est : cutané, bronchique ou digestif (estomac).

La découverte de ce cancer peut se faire soit à l'autopsie du sujet, soit à l'occasion d'examens cliniques, radiologiques et hématologiques systématiques.

Il sera alors quelquefois difficile devant une réaction lymphoïde au niveau de l'hémogramme et du myélogramme de différencier :

- les réactions lymphoïdes au voisinage d'un cancer,
- l'invasion par les cellules cancéreuses du tissu lymphoïde (invasion généralisée à distance du cancer ou à son voisinage),
- et leucose lymphoïde incontestable.

Certains critères doivent être exigés devant une réaction lymphoïde pour éliminer une leucose :

- l'existence d'une moëlle absolument normale,
- l'aspect histologique non leucosique des ganglions et de la rate,
- l'absence de toute manifestation leucosique à l'autopsie.

Ces réactions lymphoïdes sont souvent contemporaines du cancer, exceptionnellement elles le précèdent.

L'envahissement métastatique des ganglions et de la rate, responsable du bouleversement histologique du tissu lymphoïde lui-même, explique en grande partie la genèse des réactions lymphoïdes.

Cependant, s'il est facile, dans la majorité des cas, de distinguer une leucose typique d'une réaction pseudo-leucosique, des problèmes très complexes vont être soulevés dans les formes de crypto et de dicryptoleucose, en l'absence des critères classiques. Selon MATHE et BOUSSER, un peu plus d'un tiers seulement des cas de réaction lymphomateuse semblent des leucoses lymphoïdes. Toute la difficulté tiendra dans la chronologie d'apparition de la réaction lymphoïde et du cancer. Quant à l'hypothèse du « terrain favorable » ou du problème de la « même maladie cancéreuse », d'après les travaux de WATSUR, il n'y a pas « d'évidence statistique d'une tendance constitutionnelle des sujets cancéreux à présenter un second cancer ».

Il faut toutefois remarquer que l'âge des sujets atteints de leucémie lymphoïde chronique (76 % des cas touchent des sujets de plus de 50 ans, dans la statistique de RENDU) est également l'âge où commencent à apparaître les épithéliomas cutanés et l'âge moyen des cancers profonds. Il est difficile alors de parler d'inter-relation.

o

o o

Toutes les divergences entre les pourcentages variés des auteurs cités mettent en évidence la complexité du génie évolutif de cette maladie et l'extrême variété des formes cliniques.

Ces divergences, nous l'avons vu, peuvent certes avoir un facteur technique : la difficulté d'interprétation des frottis et des coupes des éléments de la lignée lymphoïde, mais également un facteur nosologique.

Certains auteurs ont donc cherché à isoler du cadre général et très vaste des lymphoses certaines formes cliniques. Ainsi, ont-ils pu isoler :

- des leucoses lympho-monocytaires, qui se révèlent souvent peu sensibles au traitement,
- les leucoses lymphoïdes uniquement lymphocytaires, mais ayant d'emblée une allure évolutive subaiguë, et qui, le plus souvent, gardent cette allure jusqu'au bout,
- enfin, les leucoses lymphoïdes véritablement chroniques, dont l'évolution peut être interrompue par un accident aigu.

Cet essai de classification rend bien compte du caractère disparate des faits groupés sous la rubrique générale de leucémie lymphoïde chronique.

Elle peut, en partie, expliquer les divergences entre les statistiques de différents auteurs.

Enfin, elle souligne une fois de plus la différence avec l'allure et l'évolution si stéréotypée de la leucose myéloïde.

CONCLUSIONS

De l'analyse de ces 27 observations, plusieurs conclusions peuvent être tirées :

L'évolution des leucémies lymphoïdes chroniques est essentiellement variable et déconcertante.

Tout pronostic est difficile à établir. Les éléments de pronostic les plus sûrs restant encore :

A - Au point de vue clinique :

- l'existence ou non de signes d'acutisation, en particulier de signes hémorragiques de très mauvais pronostic,
- l'effet de la thérapeutique et la durée d'une éventuelle rémission.

B - Au point de vue hématologique :

- 1- le degré de l'anémie et de la thrombopénie,
- 2- le caractère de maturité des éléments de la série lymphoïde et leur pourcentage,
- 3- l'apparition d'une lymphoblastose indiscutable sanguine et médullaire est un signe de mauvais pronostic,
- 4- la diffusion des lésions est un argument de valeur,
- 5- la coexistence d'une monocytose et sa date d'apparition peuvent influencer le pronostic.

Cependant, on ne saurait trop insister sur la nécessité de confronter la clinique et les examens hématologiques, pour ne pas fonder un pronostic à court terme sur les seules données de l'hémogramme ou du myélogramme.

En effet, par exemple, il est souvent difficile d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une poussée lymphoblastique lorsque le taux des cellules blastiques est faible dans le sang ou les centres hématopoïétiques, et même nous avons vu que l'examen histologique d'une autopsie très complète ne permet pas toujours de trancher avec certitude ce problème délicat.

Certains caractères doivent aussi être soulignés :

- 1- la rareté des signes de compression thoracique,
- 2- l'existence indiscutable de l'acutisation. Mais il est difficile de savoir si elle est la seule responsable de la mort, divers facteurs s'imbriquant dans le tableau terminal ; et l'appréciation de sa fréquence exacte est difficile à donner (nous avons pour notre part trouvé 5 acutisations certaines et 8 probables),

...

- 3- ces malades sont particulièrement exposés aux infections, probablement en raison de la baisse des gamma-globulines,
- 4- les troubles circulatoires sont relativement fréquents,
- 5- la coexistence d'un cancer, chez le sujet atteint de leucémie lymphoïde chronique, doit être systématiquement recherchée.

Il est enfin difficile de comparer notre série de 27 malades, suivis depuis longtemps, finalement hospitalisés, et dont 22 cas ont été autopsiés, avec les statistiques des autres auteurs, certes plus considérables, mais faites de groupes non homogènes.

L'efficacité du traitement est très difficile à juger, surtout au stade terminal de la maladie.

D'autre part, il est impossible de dégager une opinion très précise sur le déclenchement et la fréquence des complications, étant donné la complexité et la diversité de la décompensation des leucoses lymphoïdes.

Vu :

Le Président,

signé : M. GAULTIER.

Vu :

Le Doyen,

signé : L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

FRANCE :

1 - BERNARD J., LECOMTE DES FLORIS R., WEIL -

« Terminaison des leucémies lymphoïdes chroniques »

Nouvelle Revue d'Hématologie - p. 783 - Vol. 1 - N° 5 - Septembre-Octobre 1961.

2 - BOUSSER J., MATHE G. -

« Association du cancer épithélial et de lymphomatose »

Semaine des Hôpitaux - N° 14 - 1954.

3 - FINE, DAOULAS LE BOURDELLE, GROULADE -

« Contribution à l'étude électrophorétique du sérum au cours des hémopathies »

Presse Médicale - p. 1043 - N° 62 - 1954.

4 - GIRAUD G. et CAZAL P. -

« 50 cas de leucémies lymphoïdes chroniques »

Société Méd. Hôpitaux Paris - 76 - 27 - 962 - 1960.

5 - MARCHAL G. -

« Comment meurent les leucémiques »

L'Hôpital - N° 692 bis - Mars 1959.

6 - OLMER J., MONGIN M., MARTIN -

« Electrophorèse sur papier au cours des leucoses »

Annales méd. - 56 - 662 - 1955.

7 - RENDU G. -

« La lymphose : contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées »

Thèse - Paris 1952.

8 - REVOL, CROIZAT P., CREYSSEL R., MOREL -

«Déficit en gammaglobulines et complications infectieuses des leucémies lymphoïdes chroniques»

Le Sang - 29 - 383 - 1958.

9 - RIOL J. -

«Leucémies, réactions leucémoïdes associées aux cancers»

Thèse - Paris 1951.

10 - SELIGMAN, BERNARD J. -

«Analyse immunoélectrophorétique du sérum de cent malades atteints de leucose»

Revue Française d'Etudes Cliniques et biologiques - N° 9 - Vol. IV - 1959.

ETRANGER :

1 - BERESFORD -

«Association du cancer et de la leucémie lymphoïde chronique»

British Journal of cancer - 6 - 339-344 - 1952.

2 - HOUGIE M. -

«Chronic leukemia»

Annal of internal Medicine - 45 - 39 - 1956.

3 - MANNING, FEINLEIB and BRIAND -

«Variation in the duration of survival of patients with the chronic leukemia»

The Blood - 15 - 332 - 1960.

4 - MILLER G. -

«Désordres immunologiques au cours des leucémies»

Revue Française d'études cliniques et biologiques - N° 12 - Décembre 1959.

5 - MILLER, BUDINGER et KARNOFSKY -

«A clinical and pathological study of factors influencing resistance to infection in chronic lymphatic leukemia»

Cancer - 15 - 307 - 1962.

6 - MILLER et KARNOFSKY -

«Immunologic factors and resistance to infection in chronic lymphatic leukemia»
Annal of internal Medicine - 31 - 748 - 1961.

7 - MOORTELLA et HAGEDORN -

« 31 exemples de coexistence d'épithélioma cutané et de leucémie lymphoïde chronique »
The Blood - 12 - 788 - 1957.

8 - PARKES R. -

«Hypogammaglobulinaemia and tuberculosis. Implications of their association and other observation»
British Med. Journal - 1 - 973 - 1958.

9 - SHAW, IZWED, BOGGS, FREI, MORRISON -

« Infection and immunity in chronic lymphatic leukemia »
Arch. int. med. - 1960 - 106 - 467.

10 - TIVEY -

« The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia »
The american Journal of roentgenology - 72-68 - 1954.

11 - WINTROBE, HAZENBUCH -

« Chronic leukemia »
Archives of int. medicine - 64 - 701 - 1939.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
I - Introduction	2
II - Observations	5
III - Analyse	45
IV - Conclusions	54
V - Bibliographie	56

